



# 芳香環における一酸化炭素の効率的導入反応及び関連する変換反応の研究

著者	飯塚 宗明
学位授与機関	Tohoku University
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/35200">http://hdl.handle.net/10097/35200</a>

芳香環における一酸化炭素の効率的導入反応及び関連する変換反応の研究

東北大学大学院薬学研究科  
創薬化学専攻  
分子変換化学分野 飯塚宗明

## 目次

序章	4
第1章 系内発生一酸化炭素を用いるアルキニルケトン類の構築反応	9
第1節 系内発生一酸化炭素を用いたカルボニル化反応	9
第2節 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ を用いたアルキニルカルボニル化反応	14
第3節 ピラゾール合成への適用	20
第2章 $\alpha$ -ケトアミド合成	27
第1節 ガス状一酸化炭素を用いた $\alpha$ -ケトアミド合成	27
第2節 反応機構	33
第3章 ヒドロシランを用いたカルボニル化反応	35
第1節 ホルミル化反応	35
第2節 ヒドロキシメチル基導入反応の開発	39
第3節 芳香族ハロゲン化物-アルキン-一酸化炭素-ヒドロシランを用いた 4成分連結反応の研究	42
第4章 ヒドロシランをケイ素化剤とした芳香族ケイ素化反応の開発	45
第1節 芳香族ケイ素化反応	45
第2節 有機合成への適用	50
第3節 反応機構	52
結論	55
実験の部	57
引用文献	81
謝辞	

## 略語表

Ac	acetyl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
Bu	normal butyl
<i>t</i> Bu	tertiary butyl
Cy	cyclohexyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2. 2. 2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5. 4. 0]unec-7-ene
Diglyme	diethyleneglycol dimethylether
DMI	1,3-dimethyl-2-imidazolidinone
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
dba	dibenzylideneacetone
DPPF	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
D <i>t</i> BuPF	1,1'-bis(di- <i>t</i> butylphosphino)ferrocene
Et	ethyl
HRMS	high resolution mass spectrometry
IR	infrared spectroscopy
Me	methyl
MeO	methoxy
mp	melting point
MS	mass spectrometry
NMR	nuclear magnetic resonance

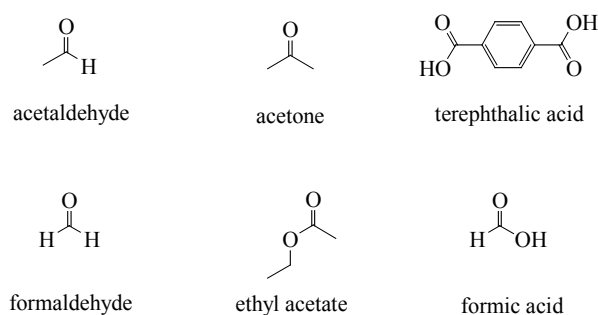
N. D.	not detected
Ph	phenyl
PMHS	polymethylhydrosiloxane
PTS	para toluenesulfonic acid
Py	pyridine
r. t.	room temperature
S. M.	starting material
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAI	tetrabutylammonium iodide
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyran
TES	triethylsilyl or triethylsilane
TMS	trimethylsilyl or tetramethylsilane

## 序章

アルデヒドやケトン，カルボン酸エステルなどのカルボニル化合物は自然界の天然物質，有機工業化学製品，医薬品などあらゆる有機化合物の中で最も広く見出される化合物である．また生物の生命活動の一部を担っている酵素のほとんどはタンパク質でできているが，その構成単位となるアミノ酸もまたカルボニル化合物である．

下記の化合物はいずれも工業化学的に重要な化合物である．アセトアルデヒドは酒の成分であるエタノールが体内で酸化された時にできる物質である．工業的にはエチレンの酸化，アセチレンの水の付加などにより大量に合成され，酢酸やその誘導体の原料，ピリジンやその誘導体の重要な原料となっている．アセトンは多くの有機物質を溶かす性質をもつために，溶媒として幅広く用いられている．キシレンを酸化してできるテレフタル酸は樹脂の原料として，ホルムアルデヒドは，樹脂，防腐剤に用いられる．酢酸エステル類は特有な香りを持つことから芳香剤，また，安価に合成できる酢酸エチルは，溶媒として重要な化合物である．蟻酸は防腐剤，殺虫剤などに利用されている．また，蟻酸は有機合成化学では遷移金属触媒存在下脱炭酸をすることで還元剤として用いることができる．硫酸と反応し，一酸化炭素が発生する．これは，実験室での小規模な一酸化炭素源として利用できる (Figure 0-1)．

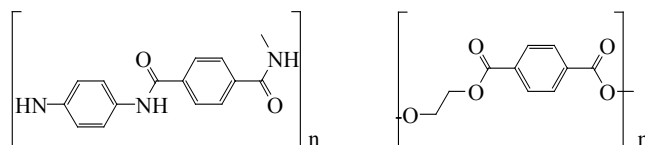
Figure 0-1



テレフタル酸とフェニレンジアミンと重合させることできる重合体は非常に強力な繊維の原料となり防弾チョッキ，金属よりも質量あたりの引っ張り強度の強さからロープなどの原料に用いられている．エチレングリコールと重合することできるポリエチレンテレフタレ

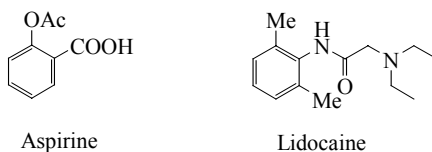
ートは飲料の容器, 引き延ばすことで繊維として幅広く使用されている (Figure 0-2).

Figure 0-2.



アスピリンは世界中で最も広く知られている薬であり, 優れた解熱鎮痛剤として広く認識されている. リドカインは世界で最も広く使用される局所麻酔剤であり, 抗不整脈剤でもある (Figure 0-3).

Figure 0-3.



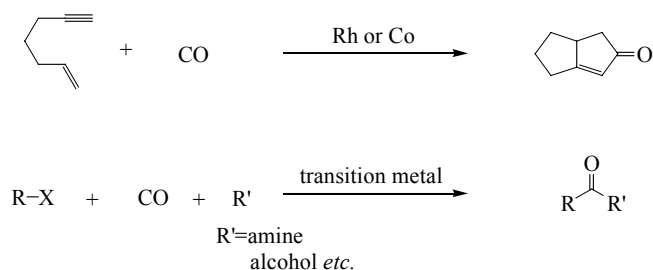
そのため有機化学においてカルボニル化合物を構築する反応はもっとも重要な反応のうちの一つであり, カルボニル化合物の構築法は数多く知られてきた.

カルボニル基を含む官能基の代表的な構築法は1級又は2級アルコールの酸化反応であろう. そのため, アルコールの酸化反応は非常に詳しく研究され幅広い領域で用いられている. 例えば, Swern 酸化, ベンジルアルコールやアリルアルコールは  $\text{MnO}_2$  により容易に酸化を受けアルデヒドまたはケトンとなる. アルデヒドは  $\text{Mn}^{7+}$  などのようなより強力な酸化剤を用いることでカルボン酸まで変換することができ, このカルボン酸は, アルコールやアミンと触媒を用いることで, カルボン酸エステルや酸アミドにそれぞれ変換することが可能である. またカルボニル化合物は容易に他の官能基へ変換することが可能であり, Wittig 試薬などを用いることで, 対応するアルケンへ誘導することが可能である. そのため多くの有機化合物がカルボニル化合物を基点として構築されている. すなわち, カルボニル化合物の効率

一酸化炭素は、石炭と水を高温条件下で加熱することで安価に製造することができ重要な工業化学の原料である。遷移金属触媒を用いることにより様々なカルボニル化合物に用いられ、工業化学では、ヒドロホルミル化や、酢酸合成等に盛んに行われている。たとえばプロピレンと一酸化炭素、水素は  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  や  $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  等の触媒存在下でブテナールへ変換される。この化合物はアルドール縮合、接触還元することで、2-エチルヘキサノールへと変換され、フタル酸ジオクチルの原料として用いられる。また、酢酸はメタノールと一酸化炭素を Rh などの触媒を用いることで合成されている (Scheme 0-1)。

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CHCH}_3 + \text{CO} + \text{H}_2 \xrightarrow{\text{Rh or Co}} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO} \\ \text{MeOH} + \text{CO} \xrightarrow{\text{Rh}} \text{AcOH} \end{array}$$

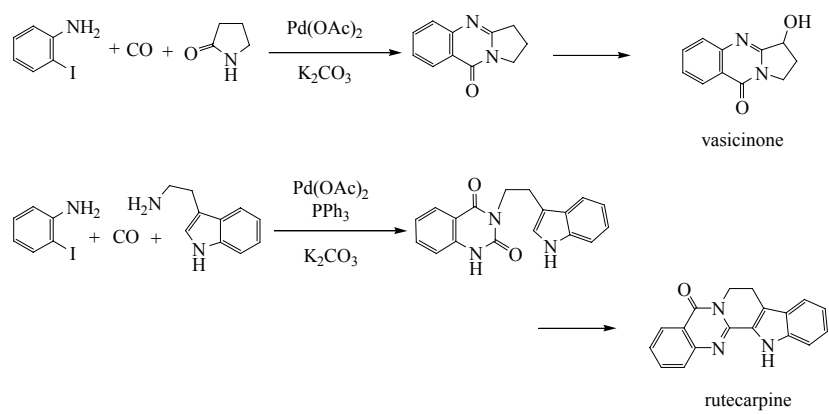
Scheme 0-2.



6



Scheme 0-3.



一方、医薬品の候補となる化合物を探し出す為には膨大な種類の化合物が必要である。さらに膨大な種類の化合物をできる限り短時間に構築しなければならない。その要求を満たす反応の一つとして遷移金属を触媒とした有機合成があげられる。遷移金属触媒は、高い官能基共存性をもち、多種の有機化合物を網羅的に合成することが可能であり今日まで著しい発展を遂げ、多くの複雑な有機化合物の構築に用いられてきた。また、一酸化炭素を盛んに用いることで、さまざまなカルボニル基を構築することだけでなくさらにそこから多くの化合物へ誘導することが期待できる。

## 第 1 章 系内発生一酸化炭素を用いるアルキニルケトン類の構築反応

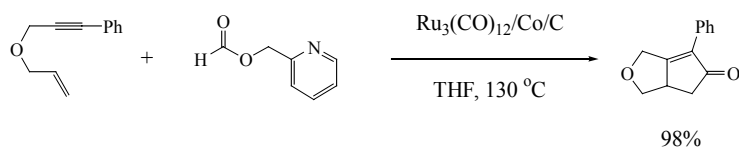
### 第 1 節 系内発生一酸化炭素を用いたカルボニル化反応

創薬研究において薬の候補となる化合物を見つけ出す為には膨大な種類の化合物が必要である。同時に何百種類の反応を膨大な種類の化合物を構築するためには一度に数百種類の化合物の構築を可能とするパラレル合成が有用な方法となる。

有機合成においての一酸化炭素の有用性は序章において述べてきた。しかし、パラレル合成でガス状一酸化炭素を使用することを考えた場合、ガス状一酸化炭素を反応容器内に供給することは安全上の問題が残るためで現状では困難である。従って創薬研究におけるパラレル合成のためにはより安全性が高く取り扱いやすい一酸化炭素の供給源の開発が望まれる<sup>1)</sup>。これまでにガス状一酸化炭素を用いることに基づく問題を克服する報告がある<sup>2)</sup>。その方法として 2 つあげられる。一つは一酸化炭素を系内で発生させる方法、もうひとつは、アシルアニオン等価体を用いる方法である。前者は、これまでの一酸化炭素ガスの代わりにカルボニル錯体などを用いる方法である。しかし、系内で一酸化炭素を発生させる条件は用いる一酸化炭素源に依存し、外部から一酸化炭素ガスを供給するカルボニル化反応の条件にそのまま適用することができない可能性がある。また、後者は新たにアシル錯体等価体の合成を行わなければならないという問題がある。

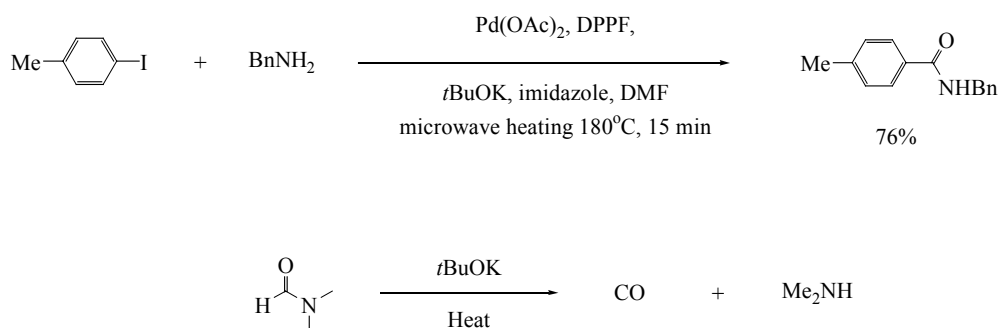
系内発生一酸化炭素を用いた成功例として、垣内らは、Ru 触媒によるアルデヒドの脱カルボニル化反応を利用した、Pauson-Khand 反応を報告している (Scheme 1-1)<sup>3)</sup>。

Scheme 1-1.

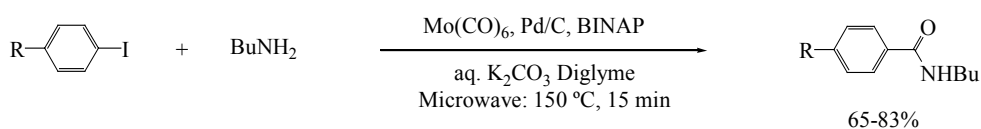


また Hallbarg らは、マイクロ波反応装置を用いた、ホルムアミドを一酸化炭素源とした芳香族アミド化反応を報告している。この反応ではアルコキシドを用いているために官能基共存性に問題が残る (Scheme 1-2)<sup>4)</sup>。また、彼らは  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  を用いた芳香族アミド化反応を開発してきた (Scheme 1-3)<sup>5)</sup>。この反応では様々なアミンを用いることが可能であるが、高価な反応装置を用いなければならないことや、150 °C という高温条件を必要とすることなどで、高温に耐えられない化合物には適用することができないなどの問題を抱えている。

Scheme 1-2.

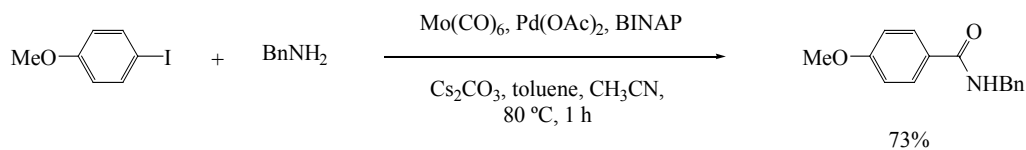


Scheme 1-3.



当研究室の山崎は  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  の  $\text{CH}_3\text{CN}$  との配位子交換反応を利用することで、80 °C という比較的温和な条件でのカルボニル化反応を達成し、マイクロ波反応装置のような高価な実験機材を用いない系内発生一酸化炭素を用いたアミドカルボニル化反応を報告した (Scheme 1-4)<sup>6)</sup>。

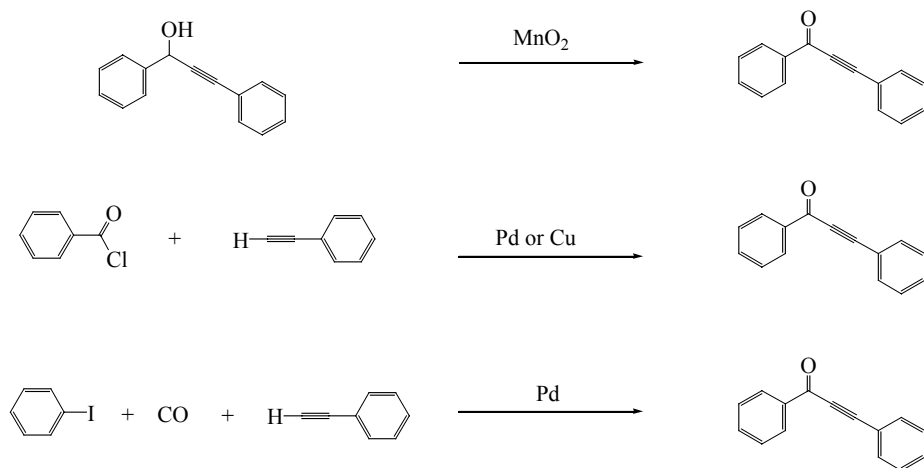
Scheme 1-4.



しかし、これら系内発生一酸化炭素を用いるカルボニル化反応は、ガス状一酸化炭素を用いたカルボニル化反応の適用例に比べるとほんのわずかな反応例に過ぎない。創薬研究においてより多くの系内発生一酸化炭素を用いたカルボニル化反応を使用することができれば短時間に多くの種類のカルボニル化合物の構築することが期待できる。そこで、著者は系内発生一酸化炭素を用いたカルボニル化反応の適用範囲の拡大の研究を行うこととした。

アルキニルケトンはいくつかの複素環の重要な合成中間体であり<sup>7)</sup>、その構築には、プロパルギルアルコールの酸化<sup>8)</sup>、酸塩化物と末端アルキンとのカップリング<sup>9)</sup>、そして、末端アルキン、一酸化炭素、芳香族ハロゲン化物との 3 成分カップリング反応<sup>10)</sup>などがあげられる (Scheme 1-5)。

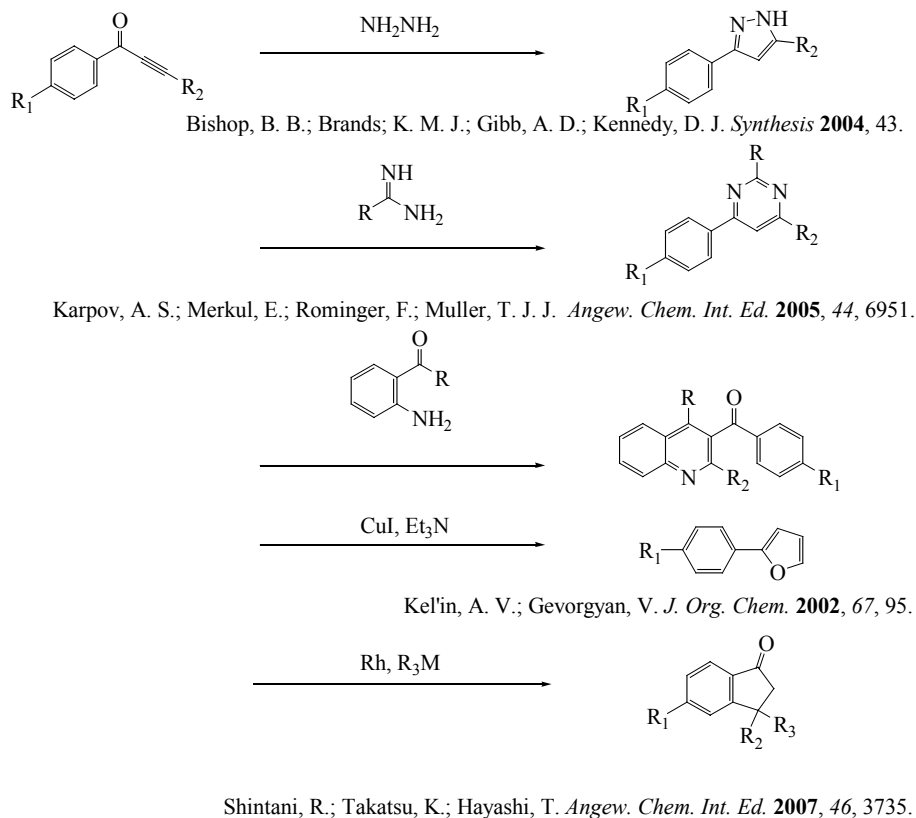
Scheme 1-5.



このアルキニルケトンはヒドラジンと反応することでピラゾール<sup>11)</sup>、グアニジンとの反応によりグアニン<sup>12)</sup>、また、2 位にカルボニル基を有したアニリンとではキノリン<sup>13)</sup>、また、プロパルギル位の炭素に水素を有している場合、CuI を触媒に用いることでフラン<sup>14)</sup>、Rh を

触媒とすることにより，有機亜鉛化合物や，有機ホウ素化合物を用いる反応ではインデノンの合成<sup>15)</sup>などが上げられる (Scheme 1-6).

Scheme 1-6.



一方，カルボニル錯体のいくつかは市販されている．たとえば  $\text{Cr}(\text{CO})_6$ ,  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ,  $\text{W}(\text{CO})_6$ ,  $\text{BrMn}(\text{CO})_5$ ,  $\text{Fe}(\text{CO})_5$ ,  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ ,  $\text{Os}_4(\text{CO})_{12}$ ,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ,  $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ ,  $\text{Ni}(\text{CO})_4$ <sup>16)</sup> などがある．このうち Ru, Os, Rh は希少元素であり，有機工業化学分野やエレクトロニクス分野で重要であるため近年需要が高くなっている．そのため元素そのものが非常に高価であり，それに伴いそのカルボニル錯体も非常に高額であるため化学量論量以上用いる反応には不適である．安価に入手しやすいものとして， $\text{Cr}(\text{CO})_6$ ,  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ,  $\text{W}(\text{CO})_6$ ,  $\text{Fe}(\text{CO})_5$ ,  $\text{Ni}(\text{CO})_4$ ,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  があげられる． $\text{Cr}(\text{CO})_6$ ,  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ,  $\text{W}(\text{CO})_6$  はカルベン錯体<sup>17)</sup>,  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  は Collman 試薬の原料として，Ni は芳香族ハロゲン化物のカルボニル化反応， $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  は最も生産量の多いカルボニル錯体であり，アルキン保護，Pauson-Khand 反応など有機合成において化学

量論量以上用いられてきた。これらの実績から化学量論量以上必要とする反応には適していると考えられる。しかし、 $\text{Ni(CO)}_4$  や  $\text{Fe(CO)}_5$  は揮発性の高い液体であり扱いにくい。特に  $\text{Ni(CO)}_4$  の毒性はガス状一酸化炭素に勝る。また、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  は一酸化炭素を解離しやすくまた、酸素と反応し、徐々に分解するため低温で保存しなければならない。さらにアルキンと容易に反応し、安定な錯体へ変化することから、アルキニルケトン合成においては適していない。 $\text{Cr(CO)}_6$ ,  $\text{Mo(CO)}_6$ ,  $\text{W(CO)}_6$  は比較的安価でかつ室温下安定であり、また、過去の系内発生一酸化炭素を用いたカルボニル化反応での報告例がある<sup>1, 5, 6)</sup>ことなどの理由から候補となった。

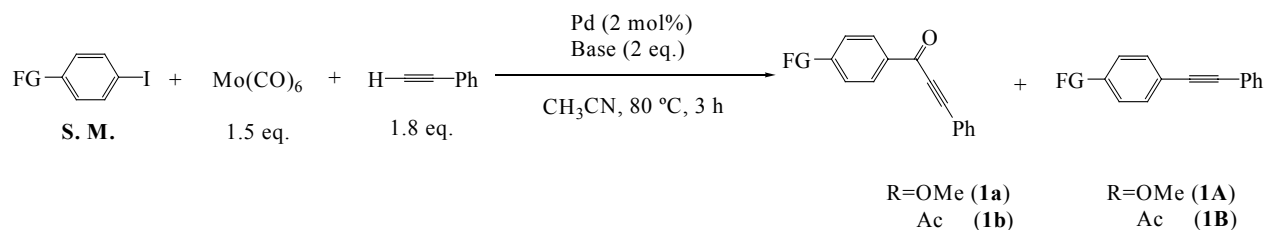
$\text{W(CO)}_6$  は比較的安定な錯体であるために、 $\text{Mo(CO)}_6$  や  $\text{Cr(CO)}_6$  に比べ一酸化炭素を放出しにくいなどの欠点を持っている。 $\text{Cr(CO)}_6$ ,  $\text{Mo(CO)}_6$  においてどちらの錯体とも昇華性が高いため、反応容器上部の低温な部分に錯体が結晶化しやすいことが問題となる。この問題に対し、山崎は揮発性の高い溶媒である DME やトルエンを  $\text{CH}_3\text{CN}$  とともに用いることで、 $\text{Mo(CO)}_6$  を一酸化炭素源とした芳香族ハロゲン化物のアミド化反応において成功している<sup>6)</sup>。しかし、 $\text{Cr(CO)}_6$  では昇華性は完全に制御することができなかった。このような背景から著者は、 $\text{Mo(CO)}_6$  を一酸化炭素源とした系内発生一酸化炭素を用いる芳香族ハロゲン化物と末端アルキンとの三成分連結反応によるアルキニルケトン類の構築反応を試みた。

## 第2節 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ を用いたアルキニルカルボニル化反応

初めの検討では、 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ を一酸化炭素源とし、最も一般的な Pd 錯体の一つである  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  触媒存在下、山崎により報告された条件とほぼ同一の条件である  $\text{CH}_3\text{CN}$  を溶媒および一酸化炭素放出の促進剤とし、塩基に  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  を用いて  $80^\circ\text{C}$ , 3 時間反応させることとした。また、芳香族ハロゲン化物はヨードアニソール、末端アルキンはフェニルアセチレンを用いた。 $\text{Mo}(\text{CO})_6$  と  $\text{CH}_3\text{CN}$  との配位子交換反応は比較的遅いと考えられる。即ち反応初期では一酸化炭素濃度が低く、一酸化炭素が導入されない菌頭反応が進行しやすいと考えられる。一般にアリール-Pd 結合に対する一酸化炭素挿入反応の速度はアリール基の電子密度が高いほど容易となる。一方、ヨードアニソールは電子豊富であるため Pd との反応が他の置換基を有したハロゲン化物と比べると遅く、菌頭反応が比較的進行しにくい。そのため目的物が選択的に得られることが期待された。しかし一酸化炭素が導入されない菌頭反応が進行し目的物を高い選択性で得られなかった (Table 1-1, entry 1)。塩基を有機塩基である  $\text{Et}_3\text{N}$  へ変更したところ目的生成物を高い選択性で得られた (entry 2)。この結果は  $\text{Et}_3\text{N}$  も  $\text{CH}_3\text{CN}$  と同様に一酸化炭素発生を促進しているものであると解釈した。次に電子求引性基を有するヨードアセトフェノンを用いて反応させたところ、一酸化炭素が導入されていない内部アルキンが多く得られた (entry 3)。一酸化炭素ガスでの反応で森らは、DPPF 錯体を用いることで選択性が向上したと報告している (Table 1-2, entry 2)<sup>10d</sup>。そこで同様に DPPF 錯体を用いた検討してみたが、わずかに選択性の改善されたものの目的とするアルキニルケトンを経験的な選択性で得ることができなかった (Table 1-1, entry 4)。



Table 1-1.

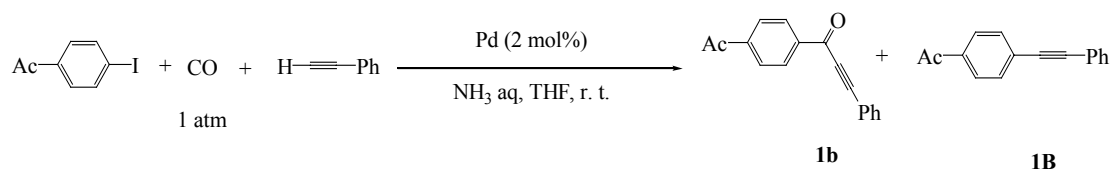


Entry	FG	Base	Pd	Product Ratio*		
1	MeO	CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8 (S. M.)	32 (1a)	60 (1A)
2	MeO	Et <sub>3</sub> N	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 (S. M.)	89 (1a)	11 (1A)
3	Ac	Et <sub>3</sub> N	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 (S. M.)	42 (1b)	58 (1B)
4	Ac	Et <sub>3</sub> N	Pd(DPPF)Cl <sub>2</sub>	4 (S. M.)	58 (1b)	38 (1B)

\*Determined by <sup>1</sup>H-NMR.

選択性低下の原因として、重要な反応中間体であるアシル錯体形成が電子求引性基を有した芳香族ハロゲン化物からでは十分な一酸化炭素濃度でも困難であることがあげられる。森らの反応においても完全に制御しているわけではなかった (Table 1-2)<sup>10d</sup>。

Table 1-2.



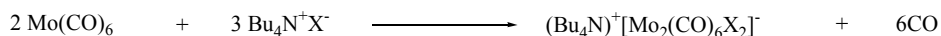
Entry	Pd	Yield (%)	
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	53 (1b)	23 (1B)
2	Pd(DPPF)Cl <sub>2</sub>	75 (1b)	7 (1B)

Ahmed, M. S. M.; Mori, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3057-3060.

また、ヨードアセトフェノンはパラジウム触媒の酸化的付加が速く菌頭反応が室温においても十分に進行しやすい。特に反応初期では、カルボニル化反応が進行するのに十分な一酸化炭素濃度に達していないため、菌頭反応が優先して進行したものであると考えられる。

そこで、より容易に一酸化炭素を放出させる添加剤が必要であると考えた。6 族金属ヘキサカルボニル錯体からの配位子交換反応は古くから研究されている。たとえば、ホスフィン配位子や、シクロペンタジエニルアニオンなど多くの配位子は一酸化炭素を放出させること可能である。しかし、ほとんどの場合強い配位能や、求核性を持つ。そのため Pd と強力に配位子することによりその反応性を低下させること、形成されたアルキニルケトンや重要な反応中間体であるアシル錯体などと反応し末端アルキンと反応の競合がおきる可能性がある。4 級アンモニウム塩は 6 族金属ヘキサカルボニル化合物と反応することで一酸化炭素を容易に放出させることが古くから知られており、このことに着目した (Scheme1-7)<sup>18)</sup>。

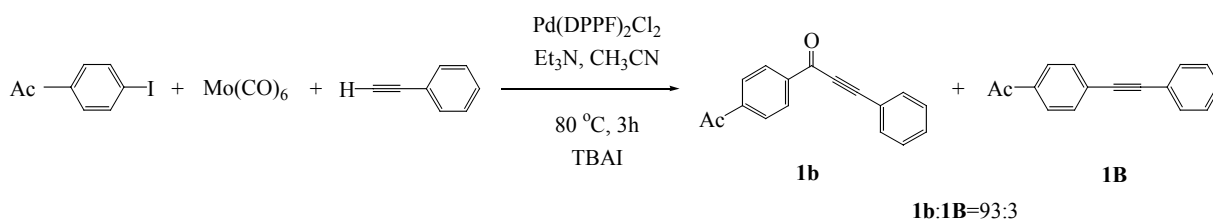
Scheme 1-7.



Hohmann, F.; tom-Dieck, H. *J. Organomet. Chem.* **1976**, 118, C35.

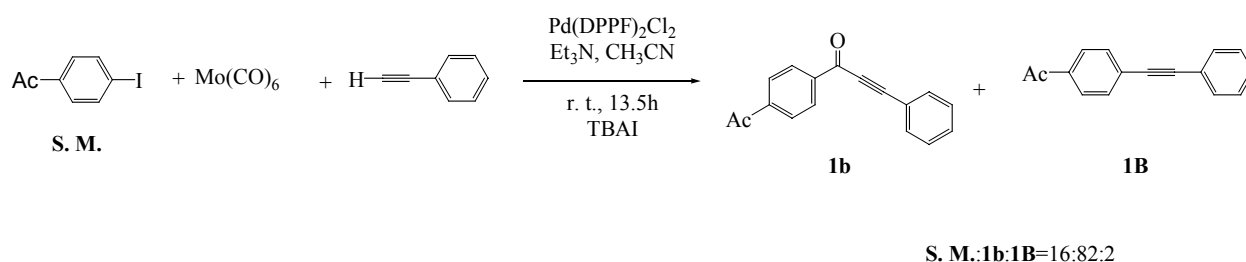
また 4 級アンモニウム塩はいくつかの Pd 触媒を用いた cross-coupling 反応で添加剤として用いられている。このことは反応への悪影響の可能性が低いと考えられる。そこで 4 級アンモニウム塩である TBAI を用いて検討した。その結果、目的生成物を非常に高い選択性で得られることが分かった (Scheme 1-8)。

Scheme 1-8.



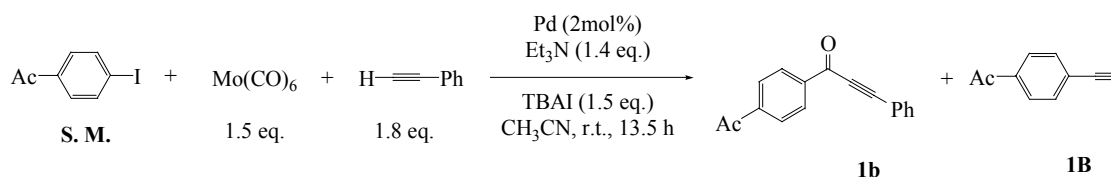
より温和な条件においても一酸化炭素が放出されるのではないかと考え、室温において検討したところ、反応速度は遅くなったが、その選択性はほとんど変わらず十分な選択性で目的とするアルキニルケトンを得た (Scheme 1-9).

Scheme 1-9.



次に様々な触媒について検討することとした (Table 1-3). Pd 触媒として最も一般的な触媒である  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  を用いて反応させた. 反応は円滑に進行したが選択性が低下した (entry 1). また, 0 価 Pd として  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  を用いて検討したが, 反応が円滑に進行しないだけでなく選択性が低いことが分かった (entry 2). これらの触媒とは対比的に  $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$  を触媒として用いたところ反応が円滑に進行するだけでなく対応するアルキニルケトンに非常に高い選択性で与えることが分かった (entry 3).

Table 1-3.

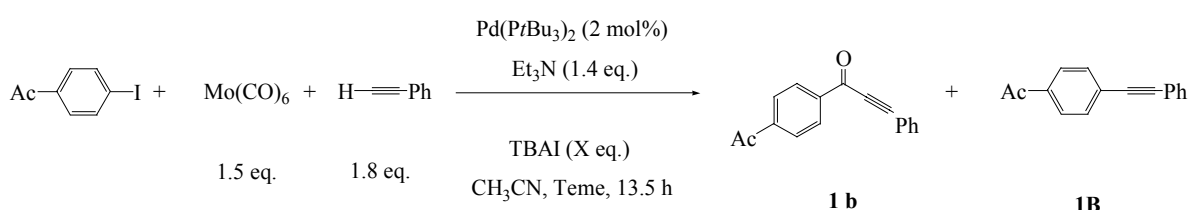


Entry	Pd	Product Ratio*			
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	0 (S. M.)	76 (1b)	24 (1B)	
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	46 (S. M.)	20 (1b)	34 (1B)	
3	$\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$	0 (S. M.)	100 (1b)	0 (1B)	

\* Determined by  $^1\text{H-NMR}$ .

さらに  $\text{Pd(P}t\text{Bu}_3)_2$  を触媒とし, TBAI の効果について検討したところ添加量を減らしてもその選択性は変化せず, さらに添加しない条件においても菌頭反応は進行せずアルキニルケトンが得られることが分かった (Table 1-4). TBAI を添加しなくてもその選択性が失われな  
 いのは, おそらく副生した  $\text{Et}_3\text{N}$  とヨウ化物イオンとの塩が TBAI の代わりをし, 一酸化炭素の放出を促進しているためである.

Table 1-4.

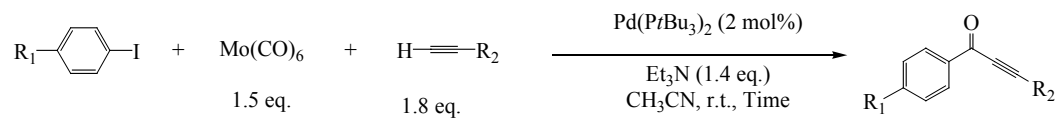


Entry	R	X eq.	Product Ratio*	
1	Ac	1.5	100	0
2	Ac	1	100	0
3	Ac	0.5	100	0
4	Ac	0.1	100	0
5	Ac	0	100	0

\*Determined by  $^1\text{H-NMR}$ .

次に  $\text{Pd(P}t\text{Bu}_3)_2$  を触媒としてさまざまなハロゲン化物で検討することとした (Table 1-5). 極めて強力な電子求引基であるニトロ基において菌頭反応が進行することなく対応するアルキニルケトンを得ることができた (entry 1). また, アセチル基と同様な電子求引性であるメトキシカルボニル基においても問題なく反応した (entry 2). 電子供与基であるメトキシ基では反応が遅くなり, 反応終結に 2 日要したが, 高選択性, 高収率で反応した (entry 3). また, フェニルアセチレンだけでなくトリメチルシリルアセチレンでも問題なく反応することがわかった (entry 4).

Table 1-5.

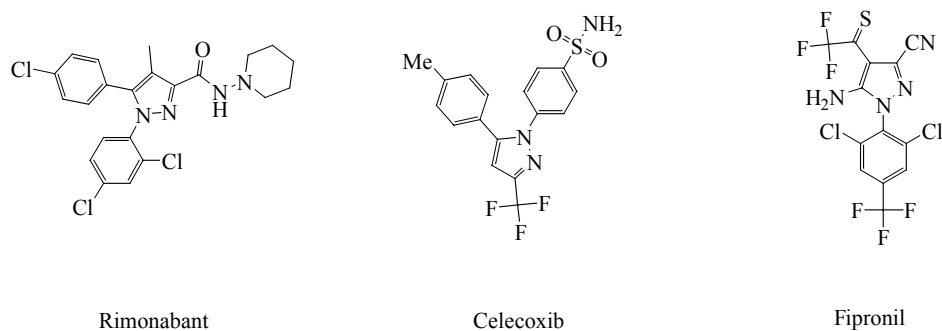


Entry	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Time (h)	Product	Yield (%)
1	NO <sub>2</sub>	Ph	12	<b>1c</b>	68
2	COOEt	Ph	12	<b>1d</b>	92
3	OMe	Ph	48	<b>1a</b>	85
4	Ac	TMS	12	<b>1e</b>	81

### 第3節 ピラゾール合成への適用

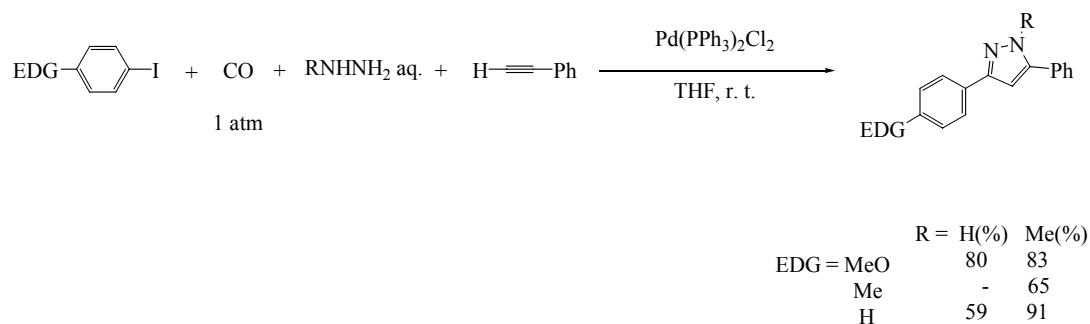
ピラゾールは医薬品や農薬などに用いられ、リモナバントは抗肥満薬、セレコキシブは非ステロイド系抗炎症薬、フィプロニルは殺虫剤として使用されている (Figure 1-1).

Figure 1-1.



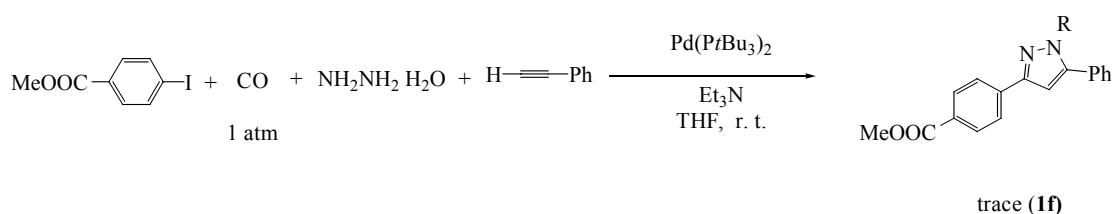
その構築として 1,3 ジカルボニル化合物とヒドラジンとの閉環反応や、 $\alpha, \beta$  不飽和カルボニル化合物との環化それに続く脱水素反応などがあげられる。また、アルキニルケトンヒドラジンと容易に反応し、ピラゾール誘導体を得ることが知られている<sup>11)</sup>。森らは、芳香族ハロゲン化物、末端アルキン、一酸化炭素、ヒドラジンを反応させることにより、ピラゾール誘導体を一段階で得ることに成功している (Scheme 1-9)<sup>11b)</sup>。

Scheme 1-9.



ところが森らの反応に用いられている芳香族ハロゲン化物の置換基は、電子供与基のみで電子求引基を有した芳香族ハロゲン化物については報告されてなかった。このことは、電子求引基を有した芳香族ハロゲン化物では、菌頭反応を制御することができなかったものによって考えられる。そこで、 $\text{Pd}(\text{P}t\text{Bu}_3)_2$  を触媒とすることで電子求引基を有した芳香族ハロゲン化物においてもカルボニル化反応が選択的に進行し、アルキニルケトンが形成され、さらにヒドラジンと反応し対応するピラゾールが得られると考えた。 $\text{Pd}(\text{P}t\text{Bu}_3)_2$  を触媒とし、一酸化炭素雰囲気下、ヨード安息香酸メチル、フェニルアセチレン、ヒドラジンに対して THF 溶媒中 ピラゾール誘導体の合成を試みた。ところが、目的生成物を得どころか、非常に反応速度が低下し、ほとんどが未反応であった (Scheme 1-10)。

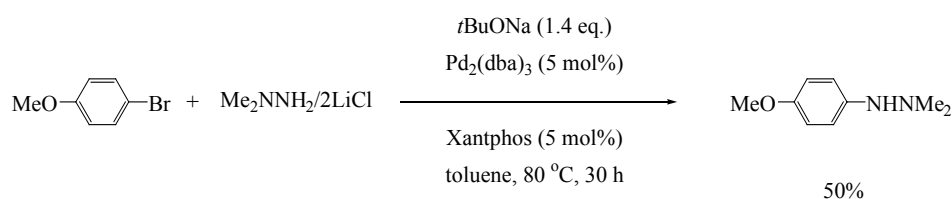
Scheme 1-10.



このことは、ヒドラジンが非常に強い配位性を有するために、Pd の触媒毒になり反応阻害していると解釈した。

$\text{LiCl}$  はヒドラジンと強く配位し安定な錯体形成することが知られていた。この錯体は Pd を触媒とすることで、芳香族ハロゲン化物と反応し、対応するフェニルヒドラジン誘導体を与えることが知られている (Scheme 1-11)。

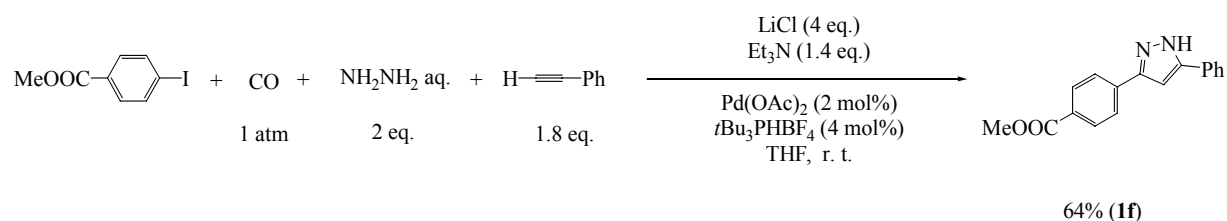
Scheme 1-11



Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Perdicchia, D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1497.

この反応ではヒドラジンと Pd の相互作用を LiCl により制御していると解釈した。そこで、LiCl を添加することでヒドラジンの反応性を制御し Pd の反応性が改善されることを期待して検討したところ、目的とするピラゾール誘導体をよい収率で得ることができた (Scheme 1-12).

Scheme 1-12.



ところが、置換基にアルキル基を有するメチルヒドラジンでは LiCl は十分に有効ではなく、反応が円滑に進行はしていなかった (Table 1-6, entry 2, 3). より強力にヒドラジンの反応性を抑えることを目的として、水を添加することとした。CH<sub>3</sub>CN と溶媒飽和 LiCl 水溶液を添加剤として反応を行ったところ、フェニルアセチレン及びアルキルアセチレンであるヘキシンにおいて問題なくピラゾール誘導体の形成反応が進行することが分かった (entry 4, 5).

Table 1-6.

Entry	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Sol.	Additive	Product	Yield(%)
1	Ph	H	THF	LiCl (4 eq.)	<b>1f</b>	64
2	Ph	Me	THF	LiCl (4 eq.)	<b>1g</b>	<30
3	Bu	Me	THF	LiCl (4 eq.)	<b>1h</b>	<20
4	Ph	Me	CH <sub>3</sub> CN	Sat. LiCl aq.	<b>1g</b>	96
5	Bu	Me	CH <sub>3</sub> CN	Sat. LiCl aq.	<b>1h</b>	73



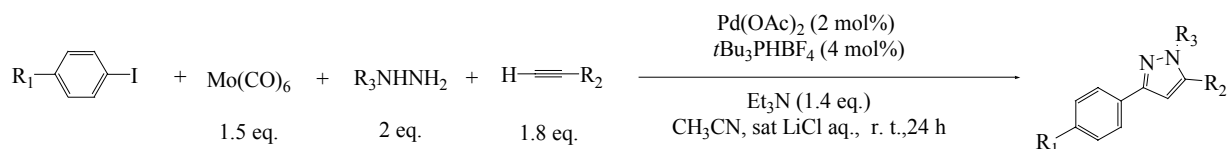
そこで、さまざまな芳香族ハロゲン化物について反応させることとした (Table 1-7). 極めて強力な電子求引基であるニトロ基を有していても問題なく反応し (Table 1-7, entry 1), また, ヒドラゾン形成が懸念されるアセチル基においても対応するピラゾール誘導体を問題なく生成した (entry 2). さらに, 電子供与基であるメトキシ基においても反応は円滑に進行し, 対応するピラゾールピラゾール誘導体を与えることがわかった (entry 3).

Table 1-7.

$  \begin{array}{c}  \text{R}_1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-I} + \text{CO} + \text{R}_2\text{NHNH}_2 + \text{H-C}\equiv\text{C-R}_3 \\  \text{1 atm} \quad \quad \quad \text{2 eq.} \quad \quad \quad \text{1.8 eq.}  \end{array}  \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, sat LiCl aq., r. t., 24 h}]{\text{Pd(OAc)}_2 \text{ (2 mol\%)} \\ \text{tBu}_3\text{PHBF}_4 \text{ (4 mol\%)} \\ \text{Et}_3\text{N (1.4 eq.)}}  \text{R}_1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C(=N-N(R}_2\text{)=C(R}_3\text{))}  $					
Entry	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Product	Yield(%)
1	NO <sub>2</sub>	Me	Ph	<b>1i</b>	90
2	Ac	Me	Ph	<b>1j</b>	73
3	OMe	Me	Ph	<b>1k</b>	72

次に一酸化炭素源として Mo(CO)<sub>6</sub> 用いて反応させることとした (Table 1-8). ニトロ基では収率は低下するが, 菌頭反応は進行せず対応するピラゾール誘導体を得ることができた (entry 1). また, アセチル基, メトキシカルボニル基においても問題なく反応し, 対応するピラゾール誘導体を得ることができた (entry 2-4). 電子供与基であるメトキシ基においても十分な反応性であった. フェニルアセチレンのみならず, アルキルアセチレンにおいても問題なく反応することが分かった (entry 5).

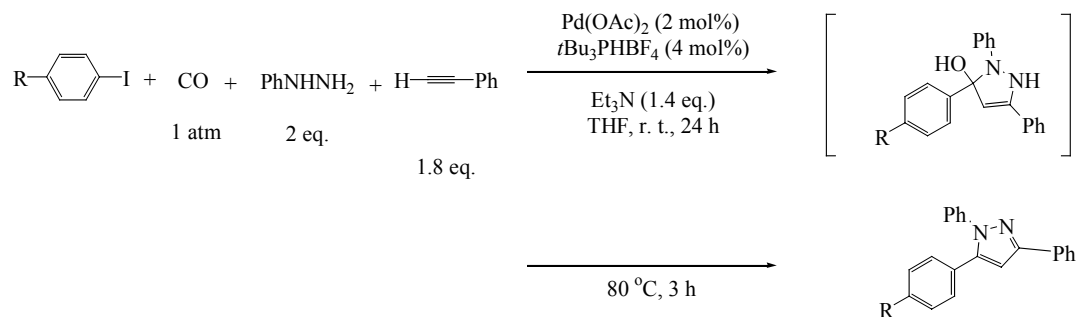
Table 1-8.



Entry	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Product	Yield(%)
1	NO <sub>2</sub>	Me	Ph	<b>1i</b>	58
2	Ac	Me	Ph	<b>1j</b>	94
3	COOMe	Me	Ph	<b>1g</b>	83
4	OMe	Me	Ph	<b>1k</b>	75
5	COOMe	Me	Bu	<b>1h</b>	75

次にフェニルヒドラジンをを用いて検討することとした (Table 1-9). この反応では LiCl を用いなくても反応が進行することが分かった. このことはフェニル基によりヒドラジンの塩基性が低下することで, Pd との相互作用が弱まり触媒の不活性化が起こらなかったものと考えられる. しかし, 形成されたものは, 目的とするピラゾールではなく, カッコ内の化合物であると推測される. シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離を試みたところ, 一部がピラゾール誘導体へ変換された. 完全にピラゾール誘導体へ変換するには至らなかったため, 24 時間, 室温で反応後, 3 時間 80 °C にて反応させることにより, ピラゾール誘導体を得ることとした. 電子求引性のシアノ基, メトキシカルボニル基を有した芳香族ヨウ化物において高い収率で対応するピラゾールを得ることができた (entry 1, 2).

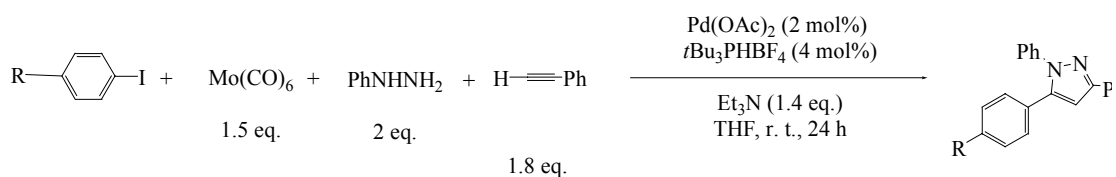
Table 1-9.



Entry	R	Product	Yield (%)
1	CN	<b>1l</b>	91
2	COOMe	<b>1m</b>	100

次に  $\text{Mo(CO)}_6$  を用いることとした (Table 1-10). ガス状一酸化炭素とは対照的に 24 時間, 室温において対応するピラゾールが得られることが分かった.  $\text{Mo}$  錯体が環化反応に関与していることが考えられる. また, シアノ基, メトキシカルボニル基においては一酸化炭素ガスを用いた時と同様に高収率で対応するピラゾール誘導体へ変換することができた (entry 1, 2).

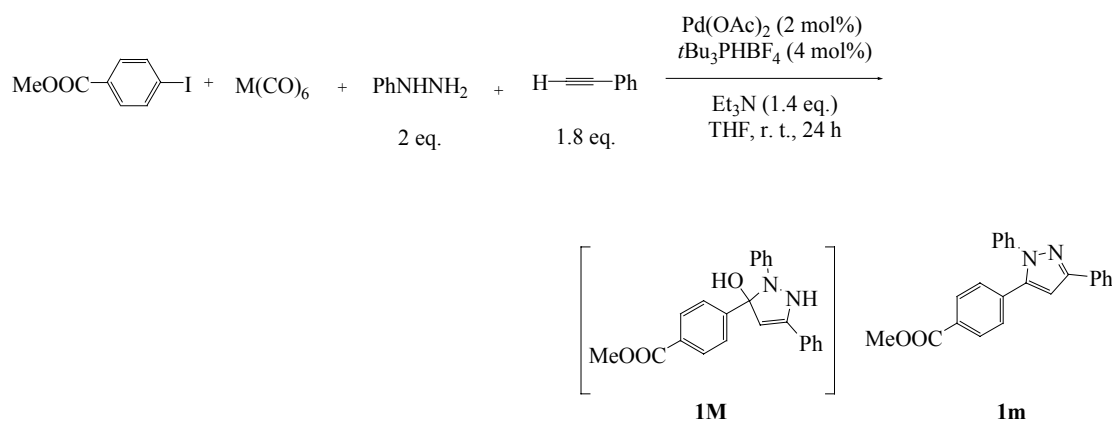
Table 1-10.



Entry	R	Product	Yield (%)
1	CN	<b>1l</b>	97
2	COOMe	<b>1m</b>	99

Mo(CO)<sub>6</sub>を一酸化炭素源として用いた時は室温で24時間反応させることでピラゾールが得られたことについてガス状一酸化炭素や他の6族ヘキサカルボニル錯体と比較を行うこととした。ヨード安息香酸メチルに対しフェニルアセチレン、フェニルヒドラジン、塩基としてEt<sub>3</sub>N, Pd(OAc)<sub>2</sub>, *t*Bu<sub>3</sub>PHBF<sub>4</sub>を触媒とし24時間反応後、溶媒を減圧除去し、粗生成物を<sup>1</sup>H-NMRにて測定し、**1M**, **1m**との比率を求めた (Table 1-11). ガス状一酸化炭素では対応するピラゾールはほとんど得られず**1M**が主生成物であった (entry 1). Cr(CO)<sub>6</sub>を一酸化炭素源とした時もピラゾール誘導体**1m**は得られていなかった (entry 2). しかし, Mo(CO)<sub>6</sub>を用いた場合はほとんどがピラゾール誘導体**1m**へ変換されていることが分かった (entry 3). W(CO)<sub>6</sub>ではWでは中程度のピラゾール誘導体**1m**が得られた (entry 4). このことはW, Mo錯体が環化又は、脱水反応などを促進しているものであると考えられる.

Table 1-11.



Entry	M	Ratio* ( <b>1M</b> : <b>1m</b> )
1	gas	10:0
2	Cr	10:0
3	Mo	2:8
4	W	5:5

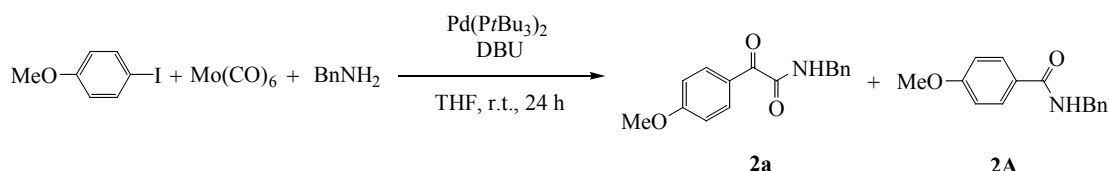
\*Determined by <sup>1</sup>H-NMR.

## 第2章 $\alpha$ -ケトアミド合成

### 第1節 ガス状一酸化炭素を用いた $\alpha$ -ケトアミド合成

続いて  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  を一酸化炭素源とし室温における芳香族アミド化反応の研究に着手した。ところが目的とするアミド体はほとんど得られず一酸化炭素が 2 つ導入された  $\alpha$ -ケトアミド体が選択的に得られた (Scheme 2-1)。

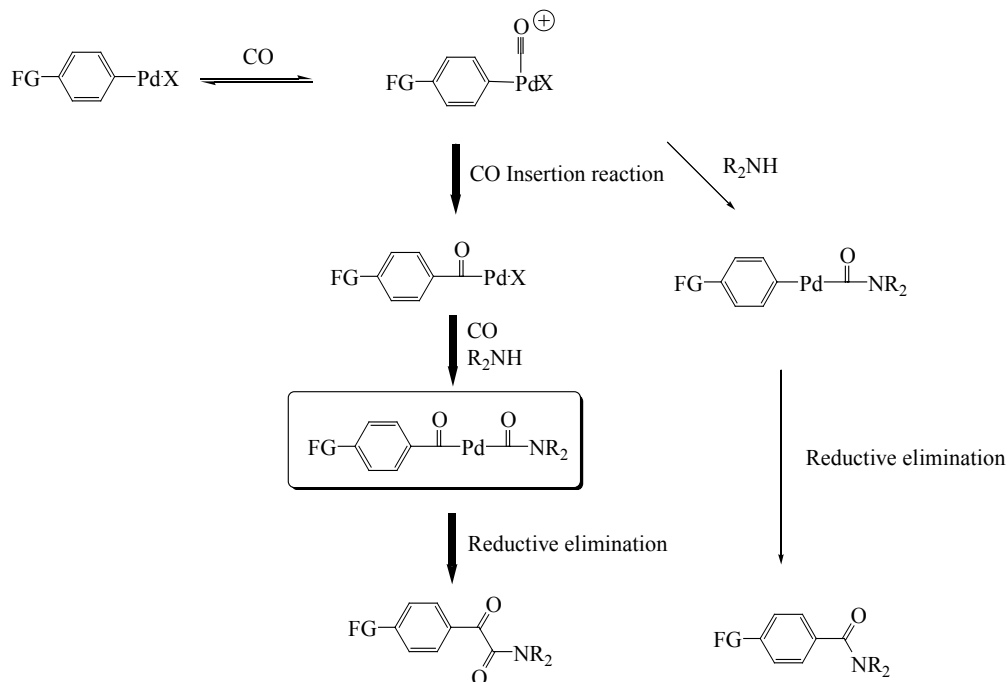
Scheme 2-1.



1980 年代になり山本らにより高圧の一酸化炭素雰囲気下において芳香族ハロゲン化物とアミンは一酸化炭素が 2 つ導入され、 $\alpha$ -ケトアミドが形成されることが報告されている<sup>1)</sup>。

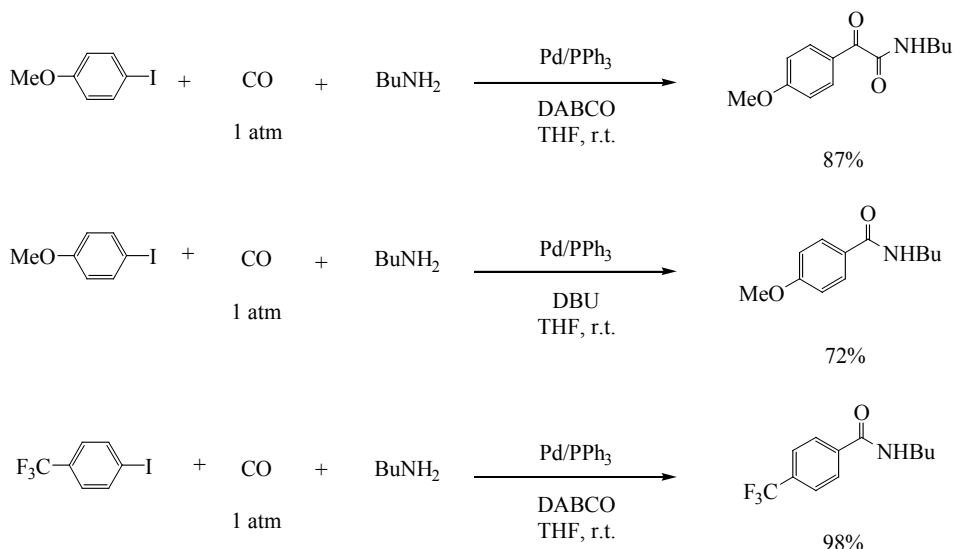
$\alpha$ -ケトアミド合成の反応機構は、はじめに芳香族ハロゲン化物と  $\text{Pd}(0)$  が酸化的付加することにより、アリール  $\text{Pd}$  錯体が形成する。一酸化炭素が十分存在する場合、 $\text{Pd}$  に一酸化炭素が配位する。その後、一酸化炭素が挿入し、アシル錯体が形成される。同時にアリール基の結合している  $\text{Pd}$  上に一酸化炭素が配位する。求核剤としてアミンが存在した場合、その配位した一酸化炭素に求核付加反応することで、カルバモイル錯体を形成し、最後に還元的脱離することで、 $\text{Pd}(0)$  と  $\alpha$ -ケトアミドが形成される。一方、アミド化反応はアリール  $\text{Pd}$  錯体からアシル錯体を形成する前に配位している一酸化炭素に対しアミンが求核付加反応し、形成したカルバモイル錯体が還元的脱離することで、 $\text{Pd}(0)$  とアミドとが形成される (Scheme 2-2)<sup>2)</sup>。

Scheme 2-2.



また最近、魚住らは  $\text{PPh}_3$  を配位子とし、 $\text{DABCO}$  を塩基に用いることで選択的に  $\alpha$ -ケトアミド化反応が常温常圧下で進行することを報告している<sup>3)</sup>。この論文において  $\text{DBU}$  を塩基として用いた場合はアミド化反応が選択的に進行する。これに対して井上らは  $\text{DBU}$  が  $\alpha$ -ケトアミド化反応で有効であると報告している<sup>4)</sup>。さらに魚住らの報告では、電子求引性基を有する芳香族ハロゲン化物においては、一酸化炭素が一つだけ導入されたアミド化反応が選択的に進行した (Scheme 2-3)。このことは、電子求引性基を有した芳香族ハロゲン物では酸化的付加後に形成されるアリール錯体において  $\text{Pd-C}$  の結合が強力であるために、一酸化炭素に対するアリール基の転位反応が遅いためにアシル錯体の形成が困難であり、 $\alpha$ -ケトアミドが得られないものと考えられる。

Scheme 2-3.



Uozumi, Y.; Arii, T.; Watanabe, T. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 5272.

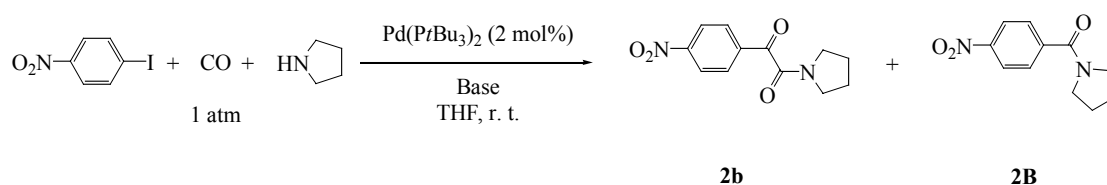
反応機構から、高い選択制で $\alpha$ -ケトアミドを得るためには、アシル錯体の形成が非常に重要である。著者は、アルキニルケトン合成の結果から *t*Bu<sub>3</sub>P を配位子とすることによりアシル錯体形成が促進され、 $\alpha$ -ケトアミドを構築することが可能であると考えた。そこで、*t*Bu<sub>3</sub>P を配位子とした $\alpha$ -ケトアミド合成の研究に着手した。Mo(CO)<sub>6</sub>を一酸化炭素源とした場合、塩基、溶媒、さらには触媒などの影響により反応は非常に複雑になる。そこで系内をより単純化する目的で、一酸化炭素ガスを用いて検討することとした。

はじめに強力な電子求引基を有するヨードニトロベンゼンと強力な求核性を有するアミンであるピロリジンの組み合わせで検討することとした。この組み合わせは非常にアミド化反応が選択的に進行しやすい組み合わせであると考えられる。別の言い方をすればこの組み合わせで、 $\alpha$ -ケトアミドを選択的に合成できれば、あらゆる $\alpha$ -ケトアミド合成が常温常圧で可能となることが期待できる (Table 2-1)。

用いる塩基について検討することとした。最も一般的な有機塩基である Et<sub>3</sub>N を用いて検討したところ、反応は遅く 24 時間で完結し、アミド化反応が選択的であり $\alpha$ -ケトアミド体は低収率であった (entry 1)。また、魚住により有効性が示された DABCO でも Et<sub>3</sub>N と同様

な結果であった (entry 2). 無機塩基である  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  で反応させたところ、原料消失は速いものの、対応する  $\alpha$ -ケトアミド体を選択的には得られなかった (entry 3). また、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  で反応させたところ、反応は速くなりわずかではあるが選択性も向上した (entry 4). さらに DBU を用いた場合反応が速いだけでなく、 $\alpha$ -ケトアミド体への選択制も高かった (entry 5).

Table 2-1.



Entry	Base	Time (h)	Result (Product Ratio) <sup>1)</sup> ( <b>2b</b> : <b>2B</b> )
1	$\text{Et}_3\text{N}$	24	15:85 <sup>4)</sup>
2	DABCO	24	16:84 <sup>4)</sup>
3 <sup>2)</sup>	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	1.5	25:75
4 <sup>2)</sup>	$\text{K}_3\text{PO}_4$	1.5	56:44
5	DBU	2	87(78) <sup>3)</sup> :13

1) Determined by  $^1\text{H-NMR}$  analysis. 2) Pd (1 mol%) was used. 3) Isolated yield in parenthesis.

4) S. M. remained.

また、 $\text{Bu}_3\text{P}$  の有効性を示すために様々なリガンドを用いて検討することとした (Table 2-2). もっとも安価で入手容易な配位子である  $\text{PPh}_3$  で反応させたが  $\alpha$ -ケトアミド体は全く得られなかった (entry 1). アルキニルケトン合成でわずかに有効であった DPPF においても同様であった (entry 2). また立体障害が大きなアルキル基を有する 2 座配位子である  $\text{DtBuPF}$  を用いた時低収率ではあるが  $\alpha$ -ケトアミド体が得られた (entry 3). これらのリガンドとは対照的に  $\text{tBu}_3\text{PHBF}_4$  や  $\text{Pd(PtBu}_3)_2$  を用いた場合は  $\alpha$ -ケトアミド体を選択的に得られることが分かった (entry 4, 5). また、 $\text{tBu}_3\text{P}$  とほぼ同様な立体的量高さ、電子供与性で



ある Cy<sub>3</sub>P では *t*Bu<sub>3</sub>P とは対称的にアミド化反応が選択的であった (entry 6). また, 配位子を用いない条件でもアミド化反応が選択的であった (entry 7).

Table 2-2

Entry	Ligand	Time (h)	Result (Product Ratio ) <sup>1)</sup> (2b:2B)
1	PPh <sub>3</sub> <sup>2)</sup>	3	0:100
2	DPPF <sup>3)</sup>	14	0:100
3	DtBuPF <sup>3)4)</sup>	22	9: 91
4	<i>t</i> Bu <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub> <sup>2)</sup>	3	89: 11
5	Pd( <i>Pr</i> Bu <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>5)</sup>	2	87: 13
6	Cy <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub> <sup>2)</sup>	24	0:100
7	—	24	0:100

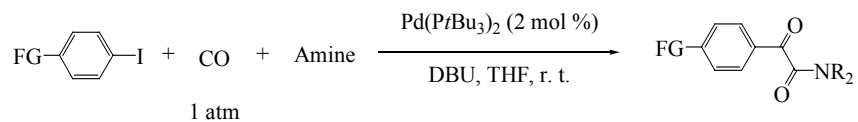
DtBu

1) Determined by <sup>1</sup>H-NMR analysis. 2) 4 mol % of Ligand was used. 3) 2mol % of Ligand was used.

4) S.M. remained. 5) Pd(*Pr*Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2 mol %) was used.

さまざまな芳香族ハロゲン化物, アミンについて検討することとした (Table 2-3). 電子不足から電子豊富な芳香族ハロゲン化物まで幅広い範囲で目的とする α-ケトアミドを得ることができた (entry 1-6). また, 1 級アミンに関してアミド体はほとんど得られなかったが, 十分な収率ではなかった. これは形成された α-ケトアミドの N-H 水素を DBU が抜き反応することで複雑な副生成物を形成していると考えられる. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を塩基とすることで収率が向上した (entry 7, 8).

Table 2-3



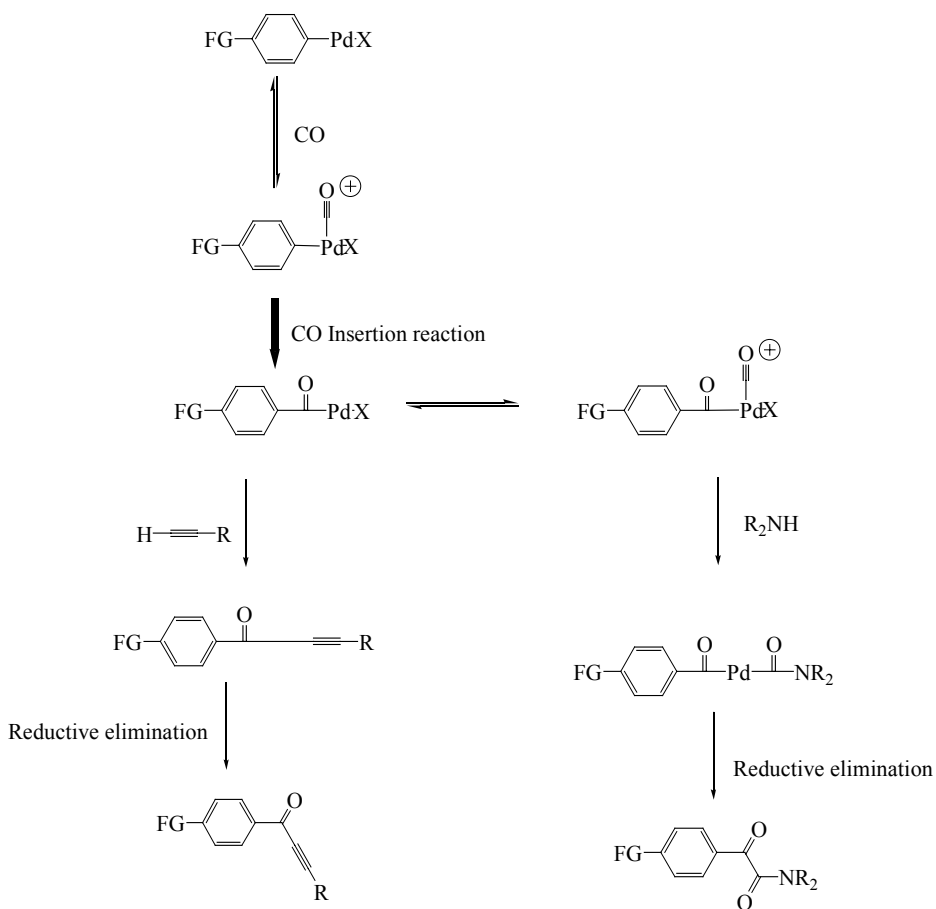
Entry	FG	Amine	Time (h)	Product	Result (%)
1	NO <sub>2</sub>	Pyrrolidine	2	<b>2b</b>	78
2	CN	Pyrrolidine	1.5	<b>2c</b>	92
3	COOEt	Pyrrolidine	2	<b>2d</b>	99
4	H	Pyrrolidine	24	<b>2e</b>	92
5	OMe	Pyrrolidine	24	<b>2f</b>	93
6	NO <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> NH	9	<b>2g</b>	85
7	NO <sub>2</sub>	BuNH <sub>2</sub>	12 (4) <sup>1)</sup>	<b>2h</b>	45 (72) <sup>1)</sup>
8	NO <sub>2</sub>	<i>t</i> BuNH <sub>2</sub>	7 (4) <sup>1)</sup>	<b>2i</b>	55 (65) <sup>1)</sup>

1) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was used instead of DBU. Pd(PtBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ( 1 mol%) was used.

## 第2節 反応機構

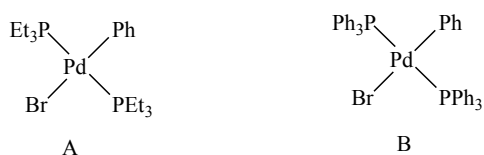
アルキニルケトン合成および $\alpha$ -ケトアミド合成の反応機構を示した (Scheme 2-4). Pd(0)に酸化的付加して形成されたアリール錯体は一酸化炭素雰囲気下ではアシル錯体を形成する. 末端アルキンとハロゲンが交換反応し, 還元的脱離をすればアルキニルケトンが得られる. またアミンはアシル錯体に配位した一酸化炭素に求核付加反応を起こす. 形成されたカルバモイル錯体が還元的脱離すれば $\alpha$ -ケトアミドを形成する. 収率よく目的物を得るためにはいかに速くアシル錯体が形成されるかが重要になる. *t*Bu<sub>3</sub>Pはアルキニルケトン合成および $\alpha$ -ケトアミド合成で非常に有効な配位子であることが示された. 即ちアシル錯体形成の促進に大きく関与していると考えられる.

Scheme 2-4.



*t*Bu<sub>3</sub>P の特徴に強い塩基性を示すことと、立体的量高さがあげられる。Et<sub>3</sub>P もまた *t*Bu<sub>3</sub>P ほどではないが強い塩基性を示す。フェニル錯体から一酸化炭素を用いたアシル錯体形成に関して Et<sub>3</sub>P を配位子とした錯体の報告例がある。Et<sub>3</sub>P を配位子とした錯体(Figure 2-1, A)では PPh<sub>3</sub>を配位子とした錯体 (Figure 2-1, B)に比べアシル錯体形成が遅いことが知られている<sup>5)</sup>。

Figure 2-1



このことは高い Pd の電子密度はアリール-Pd 結合を強め、アシル錯体が形成し難くなることを示す。ところが *t*Bu<sub>3</sub>P は一般に強力な σ-供与性を持ち配位子の電子的影響だけで考えるとアシル錯体形成が困難になるはずであり実験結果と矛盾する。もう一つの要因として立体的量高さの影響がある。一般に芳香族ハロゲン化物に酸化的付加した Pd(II)錯体では Pd(II)は 4 配位の構造をとると考えられている。ところが *t*Bu<sub>3</sub>P では配位子の立体的量高さから 3 配位であると考えられ実際に Hartwig らにより 3 配位の錯体は単離されている(Figure 2-2, C)<sup>6)</sup>。

Figure 2-2



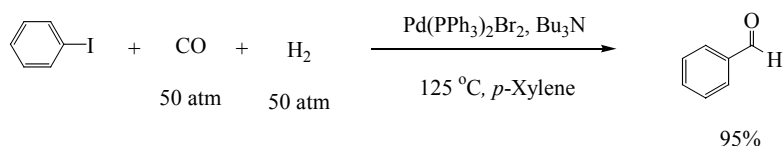
一酸化炭素の立体的量高さは小さいためこの 3 配位した錯体に配位子安定な 4 配位できると考えられる (Figure 2-2, D)。また、*t*Bu<sub>3</sub>P は Pd へ電子を供与し Pd の電子密度を上げることで一酸化炭素の配位の安定化をしている。配位した一酸化炭素は Pd の電子密度を減少させ、アリール-Pd 結合が弱まりアシル錯体が形成されやすくなっていると考えられる。

### 第3章 ヒドロシランを用いたカルボニル化反応

#### 第1節 ホルミル化反応

芳香族ハロゲン化物から芳香族アルデヒドへの変換反応は、古くは有機リチウム試薬や有機マグネシウム試薬へ変換した後ホルムアミドとの反応させることさせることにより行われてきた<sup>1)</sup>。一方遷移金属を用いた反応は、1974年に一酸化炭素と水素を用いる反応が開発された (Scheme 3-1)。この反応は安価な水素ガスを用いているため、工業的に価値のある反応である<sup>2)</sup>。しかし実験室での小スケールでの合成では高压条件を必要とすることや2種類の気体を正確に混合すること、水素ガスを用いることによる爆発性の危険性などが問題となる。

Scheme 3-1



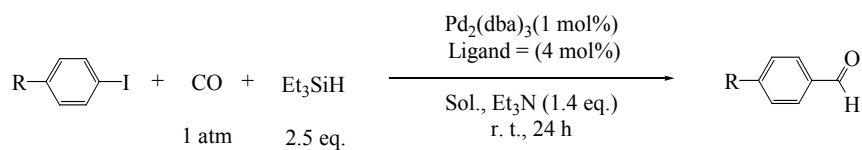
Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 7761.

その後 PMTS をヒドリド源とした反応が報告されたが高温高压条件を必要とする<sup>3)</sup>。1987年には、Stilleによりトリブチルスズヒドリドを用いた反応が報告されるようになった<sup>4)</sup>。この反応は 50°C, 1 気圧と非常に温和な条件で芳香族アルデヒドを得ることができる。しかし、近年環境への配慮が高まっているということもあり、環境への負荷が強い有機スズ化合物を用いることは好ましくない<sup>5)</sup>。そこで環境への負荷が少ないケイ素化合物への関心が高まっている。また、そのような中、トリエチルシランをヒドリド源とした芳香族ジアゾニウム塩を用いた室温でのホルミル化反応が報告されたが、高压条件を用いなければ水素化反応が選択的に進行する<sup>5)</sup>。一方、酸ハロゲン化物やチオエステルは、Pd 触媒存在下トリエチルシランを還元剤とすることで室温またはそれ以下で容易にアルデヒドへ変換することが可能である

6). この反応は Pd と酸ハロゲン化物又はチオエステルが反応することで、アシル錯体が形成され、TES からのトランスメタル化を経由して進行しているものであると考えられる。

芳香族ハロゲン化物のホルミル化反応は芳香族ハロゲン化物に対する酸化的付加、アシル錯体の形成、トランスメタル化、還元的脱離の反応機構で進行していると考えられる。いずれの過程も常温、常圧での反応が進行する。すなわち芳香族ヨウ化物において、トリエチルシランをヒドリド源としたホルミル化反応は室温においても十分可能である。そこで、求核試薬として、ヒドロシランを用いることで常温常圧下における芳香族ハロゲン化物のホルミル化反応の検討をすることとした (Table 3-1). *t*Bu<sub>3</sub>P を配位子とし、CH<sub>3</sub>CN を溶媒として検討したが、反応は遅く、アルデヒドを高収率で得ることができなかった (entry 1)。そこで様々な溶媒について検討してみたところ DMF を用いた場合円滑に反応し、対応するアルデヒドを得ることができた (entry 2)。また、このとき副生成物として考えられるニトロベンゼンはほとんど得られなかった。触媒について検討したところ、*t*Bu<sub>3</sub>P を用いなくても問題なく反応することがわかった (entry 3)。第 2 章、第 1 節の  $\alpha$ -ケトアミド合成ではフォスフィン配位子を用いない場合アミド化反応が選択的、即ちアシル錯体が形成することが不利であった。(Table 2-2, entry 7)。このことはフォルミル化反応と対照的である。また溶媒として DMI を用いた時は高収率にて対応するアルデヒドを得ることができた (Table 3-1, entry 4)。電子供与基であるメトキシ基で試みたところ反応が非常に遅かった (entry 5)。そこで、PPh<sub>3</sub> を添加したところこの問題を解決することができた (entry 6)。

Table 3-1

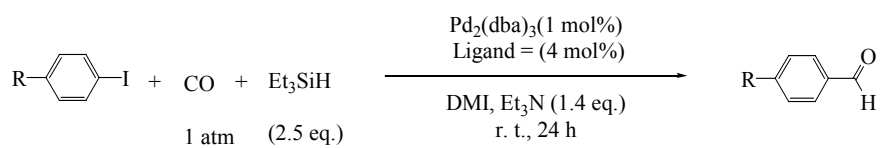


Entry	R	Sol.	Ligand	Product	Yield (%)
1	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	<i>t</i> Bu <sub>3</sub> PBHF <sub>4</sub>	<b>3a</b>	<30 <sup>1)</sup>
2	NO <sub>2</sub>	DMF	<i>t</i> Bu <sub>3</sub> PBHF <sub>4</sub>	<b>3a</b>	84 <sup>1)</sup>
3	NO <sub>2</sub>	DMF	-	<b>3a</b>	78
4	NO <sub>2</sub>	DMI	-	<b>3a</b>	97
5	OMe	DMI	-	<b>3b</b>	<10 <sup>1)</sup>
6	OMe	DMI	PPh <sub>3</sub>	<b>3b</b>	89

1)Determined by <sup>1</sup>H-NMR

次に様々な芳香族ハロゲン化物について反応することとした (Table 3-2). ニトロ基では PPh<sub>3</sub>は有効ではなかった (entry 1). シアノ基では PPh<sub>3</sub>を添加してもしなくても同じ結果であった (entry 2, 3). また弱い電子求引基であるアセチル基では, PPh<sub>3</sub>がない場合反応が非常に遅く中程度の収率であった (entry 4). PPh<sub>3</sub>を用いた場合では反応が円滑に進行し対応するアルデヒドを得ることができた (entry 5). アセチル基より弱い電子求引基に関しては, PPh<sub>3</sub>を配位子として, 反応させ高収率で対応するアルデヒドを得た (entry 6-9).

Table 3-2.



Entry	R	Ligand	Product	Yield (%)
1	NO <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	<b>3a</b>	<45 <sup>1)</sup>
2	NO <sub>2</sub>	-	<b>3a</b>	97
3	CN	-	<b>3c</b>	73
4	CN	PPh <sub>3</sub>	<b>3c</b>	72
5	Ac	-	<b>3d</b>	<50 <sup>1)</sup>
6	Ac	PPh <sub>3</sub>	<b>3d</b>	92
7	COOMe	PPh <sub>3</sub>	<b>3e</b>	86
8	CH <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	<b>3f</b>	84
9	OMe	PPh <sub>3</sub>	<b>3b</b>	89

1) Determined by <sup>1</sup>H-NMR

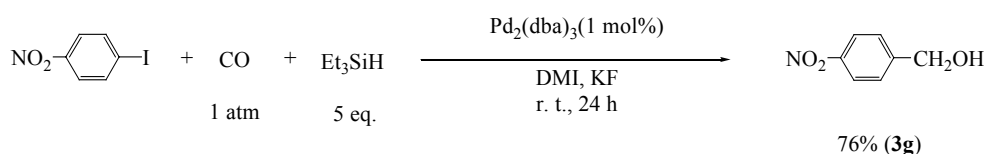


## 第2節・ヒドロキシメチル基導入反応の開発

芳香族ハロゲン化物から、ベンジルアルコールを構築する反応はハロゲン化物をマグネシウムを酸化、リチウム化し、ホルムアルデヒドと反応させることが知られている<sup>7)</sup>。ところがこの反応では、きわめて厳しい無水条件を必要とすることが時として問題となる。また、Pd を触媒とした反応ではヒドロキシメチルトリブチルスズを用いた反応が知られているが、非常に低濃度であっても、生物に強い毒性を有しているなどの問題を抱えている<sup>8)</sup>。一酸化炭素とトリエチルシランを用いた反応は干鯛らにより報告されている<sup>9)</sup>。しかし、効率的に反応をさせるためには 50 気圧という高压条件が必要である。フッ化物イオンを用いることでトリエチルシランなどのヒドロシランは還元剤として働き、アルデヒド等のカルボニル化合物から対応するアルコールを与えることが知られている<sup>10)</sup>。ホルミル化反応では Et<sub>3</sub>N を用いていたが、KF などのフッ化物塩を添加することで形成されたアルデヒドを経由しヒドロシランにより還元されることで、ベンジルアルコール誘導体を得ることが期待できる。

ヨードニトロベンゼンに対し一酸化炭素雰囲気下トリエチルシランを還元剤とし、KF を用いて検討したところ、対応するベンジルアルコールが得られた (Scheme 3-2)。

Scheme 3-2.



次に、形成されたアルデヒドの電子密度が MeO 基により高くなっているため還元反応が困難であると考えられるヨードアニソールで検討することとした (Table 3-3)。ヨードニトロベンゼンと同様な条件では反応は遅く、また対応するアルコールはほとんど形成しなかった (entry 1)。また、PPh<sub>3</sub> を添加することで反応促進を試みたが、アルデヒドの還元反応が

進行せず，原料消失も少なく低収率でアニスアルデヒドが得られた (entry 2). より強力な還元性を有するヒドリド源として  $\text{PhMe}_2\text{SiH}$  を用いて反応させたが， $\text{KF}$  を塩基とした場合はアルデヒドが主生成物であった (entry 3). ところが，用いるフッ化物を  $\text{RbF}$  としたところ，対応するベンジルアルコールおよびシリルで保護されたベンジルアルコール混合物が得られた. 反応終結後，水を添加し，脱保護することで，対応するベンジルアルコールを得ることができた (entry 4).  $\text{CsF}$  はこの反応には有効ではなかった (entry 5). この場合ハロゲンの還元が主な反応であると考えられる.

Table 3-3

$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{I} + \text{R}'\text{SiH} \xrightarrow[\text{DMI, r.t., 24 h}]{\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{PPh}_3} \text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OH}$ <p style="text-align: center;"><b>3h</b></p>			
Entry	R'	Base	Result
1	$\text{Et}_3$	$\text{KF}$	S. M.: <b>3b:3h</b> = 70:30:0) <sup>1)</sup>
2	$\text{Et}_3$	$\text{KF}$	
3	$\text{PhMe}_2$	$\text{KF}$	<b>3b: 3h</b> = 90:10 <sup>1)</sup>
4	$\text{PhMe}_2$	$\text{RbF}$	66% <sup>2)</sup>
5	$\text{PhMe}_2$	$\text{CsF}$ (4 eq.)	8% <sup>2)</sup>

1) Product distribution  
2) Isolated yield

次に様々な芳香族ハロゲン化物において検討することとした (Table 3-4). シアノ基ではわずかにアルデヒドが残り，目的物は 73% の収率であった (entry 1).  $\text{RbF}$  に変更したところ，アルデヒドを残すことなく対応するベンジルアルコールを得ることができた (entry 2). また，アセチル基ではホルミル化反応では反応が遅く原料が消失しなかったが (Table 3-2, entry 5), 配位子を用いても用いなくても対応するベンジルアルコールを得ることができた (Table 3-4, entry 3). しかし，メトキシカルボニル基では配位子を用いない場合反応が複雑化していた (entry 4).  $\text{PPh}_3$  を用いて，トリエチルシランをヒドリド源とし， $\text{KF}$  を用いた場合には，アルデヒドが主生成物であった (entry 5).  $\text{RbF}$  へ変更したところ，対応するベンジルアルコールを主生成物として得ることができた (entry 6). また，ヒドリド源として  $\text{PhMe}_2\text{SiH}$  を用いて検討したところ， $\text{RbF}$ ,  $\text{KF}$  どちらを用いても同様な結果であった (entry

7, 8). そこで, メトキシカルボニル基以上の電子供与性を有する置換基では,  $\text{PPh}_3$  を配位子  $\text{PhMe}_2\text{SiH}$  をヒドリド源,  $\text{RbF}$  を用いることとした (entry 8, 9).

Table 3-4

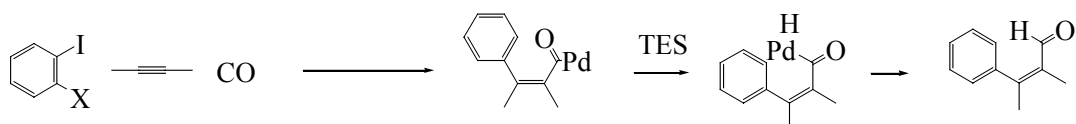
$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{I} + \text{CO} + \text{R}_3\text{SiH} \xrightarrow[\text{DMI, MF (2 eq.)}]{\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \text{ (1 mol\%)} \atop \text{Ligand (4 mol\%)}} \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OH}$ <p style="text-align: center;">1 atm      5 eq      r. t., 24 h</p>						
Entry	R	Ligand	$\text{R}_3\text{SiH}$	MF	Product	Yield (%)
1	$\text{NO}_2$	-	$\text{Et}_3\text{SiH}$	KF	<b>3g</b>	76
2	CN	-	$\text{Et}_3\text{SiH}$	KF	<b>3i</b>	73
3	CN	-	$\text{Et}_3\text{SiH}$	RbF	<b>3i</b>	82
4	Ac	-	$\text{Et}_3\text{SiH}$	RbF	<b>3j</b>	58
5	Ac	$\text{PPh}_3$	$\text{Et}_3\text{SiH}$	RbF	<b>3j</b>	60
6	COOMe	$\text{PPh}_3$	$\text{Et}_3\text{SiH}$	RbF	<b>3k</b>	58
7	COOMe	$\text{PPh}_3$	$\text{PhMe}_2\text{SiH}$	RbF	<b>3k</b>	61
8	$\text{CH}_3$	$\text{PPh}_3$	$\text{PhMe}_2\text{SiH}$	RbF	<b>3l</b>	42
9	OMe	$\text{PPh}_3$	$\text{PhMe}_2\text{SiH}$	RbF	<b>3h</b>	59

ヒドロキシメチル化反応において  $\text{RbF}$  が優れたフッ化物塩であった。イオン半径はカリウムイオンは 1.52 Å, ルビジウムイオンは 1.66 Å, セシウムイオンは 1.81 Å である。そのためカリウムはイオン半径の小さいフッ化物イオンと相互作用しやすくヒドロシランの活性が弱い。ヒドロシランの活性という観点では  $\text{CsF}$  が優れているが逆に重要な反応中間体であるアシル錯体が形成する前に反応するためヒドロキシメチル化反応では有効ではなかった (Table 3-3, entry 5)。これらとは対照的にルビジウムイオンはヒドロキシメチル化反応においてフッ化物イオンと調度よく相互作用するため効果的であった。

### 3 節 芳香族ハロゲン化物 - アルキン - 一酸化炭素 - ヒドロシランを用いた 4 成分連結反応の研究

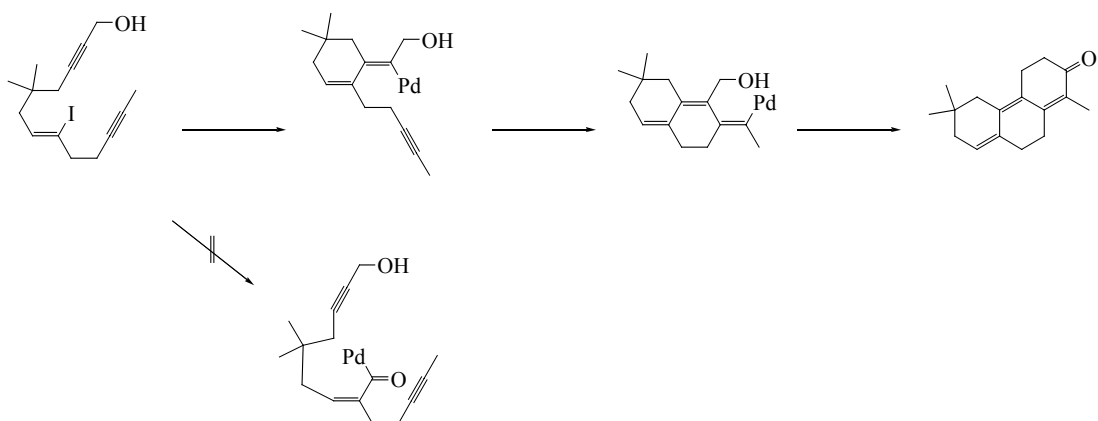
ホルミル化反応の条件に内部アルキンを添加することにより，下記のようなスキームで， $\alpha, \beta$  不飽和アルデヒドの合成を行うことを計画した(Scheme 3-3). この反応は芳香族ハロゲン化物に対する Pd の酸化的付加，アルキン挿入，一酸化炭素挿入，ヒドロシランからのトランスメタル化，還元的脱離で進行する．また，反応において問題となるのはアルキンの挿入の前に一酸化炭素が挿入することにより，芳香族アルデヒドが選択的に形成されることなどである．

Scheme 3-3.



分子内反応では，いくつかの成功例がある (Scheme 3-4). アルキンを有する化合物は酸化的付加後，アルキン挿入を 2 回起こし，一酸化炭素が挿入され環状化合物へ誘導できる<sup>11)</sup>.

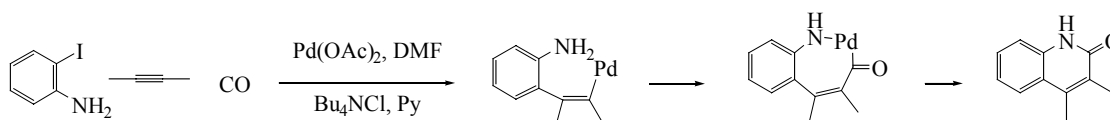
Scheme 3-4



また Larock らはハロゲン化物とアルキンの分子間反応を報告している．彼らは  $\text{Bu}_4\text{NCl}$ ,

ピリジンを用いることで、芳香族ハロゲン化物への酸化的付加、アルキン挿入、一酸化炭素挿入、求核置換反応、還元的脱離を経由し、クマリン合成に成功している (Scheme 3-5)<sup>12)</sup>. この反応は上記の反応の可能性を支持するものである.

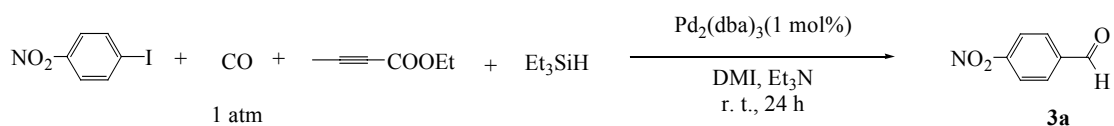
Scheme 3-5.



Kadnikov, D. V.; R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9423.

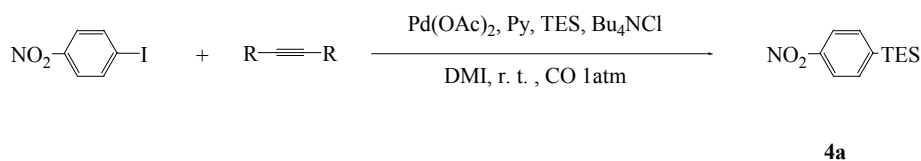
酸化的付加が速いため、配位子がなくても容易に反応すること、競合すると考えられる一酸化炭素挿入反応が遅いことなどの理由から、ヨードニトロベンゼンに対し、内部アルキン、ヒドリド源としてトリエチルシランを用いて  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  存在下反応させることとした.ところがアルキンが挿入されて形成するはずの  $\alpha, \beta$  不飽和アルデヒドは得られず, 4-ニトロベンズアルデヒドが選択的に得られた (Scheme 3-6).

Scheme 3-6.



4-ヨードニトロベンゼンを用いて, Larock らと同様に  $\text{BuN}_4\text{Cl}$ , ピリジンを添加して検討を行ってみたが, 対応する  $\alpha, \beta$  不飽和アルデヒドは得られなかった. しかし, 予期していない化合物である. アリールシラン誘導体を得た (Scheme 3-7).

Scheme 3-7.



電子求引基を有する芳香族ハロゲン化物とヒドロシランのカップリング反応は還元反応が優先し現在のところほとんど成功例がないためこの現象は興味深い．そこで，芳香族ハロゲン化物のヒドロシランを用いたカップリング反応を検討することとした．

## 第4章 ヒドロシランをケイ素化剤とした芳香族ケイ素化反応の開発

### 第1節 芳香族ケイ素化反応

炭素求核剤はハロゲン化物やカルボニル化合物などと炭素—炭素結合を構築することができる。しかし、グリニャール試薬に代表されるように炭素求核剤のなかには空气中不安定であるものが多い、また、複雑な有機化合物の合成に用いるときには官能基共存性の問題が残る。そのためにその使用に当たっては、保護、脱保護の工程が必要となる場合があり目的化合物の構築には、多くの時間が必要となる。しかし、短い時間で多くの有機化合物を合成することが求められる創薬化学では、保護、脱保護の過程は少ないことが望ましい。また、創薬化学だけでなくプロセス化学においては、溶媒や脱保護された試薬などが大量に廃棄されことになり好ましいことではない。一方、空气中安定な炭素求核試薬として、Hg, Tl, Snの有機金属試薬があげられるが、これらの有機金属化合物は毒性が極めて高くさらに安定であることで、深刻な環境への被害をもたらす可能性を有している。有機ケイ素化合物は、1863年に Fridel と Crafts より始めて報告されて以来幅広く研究されるようになった<sup>1)</sup>。空气中安定で、多くの有機ケイ素試薬が低毒性であるため檜山 coupling 反応など炭素求核試薬<sup>2)</sup>、アルコール類の最も代表的な保護基<sup>3)</sup>として現在の有機化学では必要不可欠な存在となっている。古典的な有機ケイ素化合物はハロゲン化ケイ素化物に対し、求核的な方法がとられているが、Li や Mg のハロゲン化物塩が大量に廃棄されるなどの工業化学的な問題点を掲げている<sup>4)</sup>。一方 Pd 触媒はハロゲン化物とジシランとのカップリング反応が知られている<sup>5)</sup>。また近年では、ヒドロシランをシリル化剤とした芳香族シリル化反応が開発されている。1997年松田らは、(*o*-tol)<sub>3</sub>P をリガンドとすることで(EtO)<sub>3</sub>SiH と芳香族ハロゲン化物とのカップリング反応を、また、1999年にはビニルハライドとの反応を報告して以来様々な反応を報告した。また、DeShong らは Buchwald により開発された 2-(di-*t*butylphosphino)biphenyl を配位子として用いた反応を報告している<sup>6)</sup>。電子不足芳

芳香族ハロゲン化物の成功例は,  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$  をシリル化剤として用いただけであり, 3 置換ヒドロシランとのカップリング反応での成功例はない. 一方  $\text{Pt}$  では電子求引基を有する場合有効であり<sup>7)</sup>,  $\text{Rh}$  では電子求引基でも電子供与基を有してもシリル体が得られる<sup>8)</sup>. このよう  
な背景から  $\text{Pd}$  触媒を用いて電子求引基を有する芳香族ハロゲン化物のヒドロシランを用いたシリル化反応の開発をすることとした.

アルキン, ピリジン, 一酸化炭素,  $\text{LiCl}$  について検討してみたところ, アルキン, 一酸化炭素がない条件でもフェニルシランが得られることがわかった (Table 4-1). アルキン及び一酸化炭素が存在しない条件ではアリールシランが形成する (entry 1, 2). しかし, ピリジンまたは  $\text{LiCl}$  どちらかが存在しない場合は対応するアリールシランが得られない (entry 3, 4).

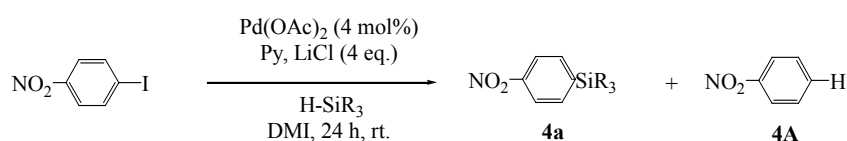
Table 4-1.

entry	Alkyne	Py	LiCl	CO	4a
1	N	Y	Y	Y	N
2	N	Y	Y	N	N
3	Y	N	Y	Y	Y
4	Y	Y	N	Y	Y

次に, 詳しくシリル化の条件を検討することとした (Table 4-2). 酢酸パラジウム触媒存在下,  $\text{DMI}$  溶媒中ピリジンを塩基,  $\text{LiCl}$  を添加剤として用いたときに対応するシリル化物を得た (entry 1). 溶媒効果を調べる目的で,  $\text{DMI}$  と同様に高極性溶媒である  $\text{NMP}$ ,  $\text{DMF}$  で反応させた. ある程度の有効性は認められたものの,  $\text{DMI}$  ほどではなかった (entry 2, 3). また, 塩基について検討した. 過去の  $\text{Pd}$  触媒を用いたシリル反応の論文においては  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  や  $\text{Et}_3\text{N}$  のようなトリアルキルアミンが有効であり, ピリジンはほとんど有効でなかった<sup>6a)</sup>. そこで,  $\text{Et}_3\text{N}$  を塩基として用いたが還元反応が優先しアリールシランは全く得られなかった (entry 4). また,  $\text{Pt}$  触媒では  $\text{AcONa}$  が良い結果を与えた<sup>7)</sup>ことから  $\text{AcONa}$  を用いたが,



有効ではなかった (entry 5). ペリジンを添加しない条件ではニトロベンゼンが選択的に得られた (entry 6). 添加剤として, LiI, LiBr を用いた場合は, 対応するアリールシランは得られなかった (entry 7, 8) が, Et<sub>4</sub>NCl のようにカウンターアニオンに塩化物イオンを有する添加剤においては LiCl と同様高選択的に反応した (entry 9). これらのことは, 添加剤として必要なのは塩化物イオンであることを示している. LiCl 等の添加剤を添加しない条件では脱ハロゲン反応が選択的に進行した (entry 10). LiCl の量を減らした場合は選択性の低下が見られた (entry 11). Pd 触媒を添加しない条件では全く反応せず (entry 12), また, 2 つのトリアルキルシランからヘキサアルキルジシランが形成されその後反応していることもまた考えられることから, トリエチルシランの代わりにヘキサメチルジシランを用いてみたが反応しなかった (entry 13).



次にさまざまなハロゲン化物において検討することとした。トリエチルシランをシリル化剤として反応させた (Table 4-3). 強い電子求引基であるシアノ基では高選択的に対応するシリル化合物を得ることができた (entry 2). しかし、弱い電子求引基であるアセチル基、メトキシカルボニル基においては対応するシリル化物の選択性が低下した (entry 3, 4). 次

にシリル化剤として  $\text{PhMe}_2\text{SiH}$  を用いて検討した (entry 5-10). 強力な電子求引基であるニトロ基やシアノ基ではトリエチルシランを用いた時と同様に高い選択性を示した (entry 5, 6). また, トリエチルシランのときは中程度の収率であった, アセチル基やメトキシカルボニル基のような弱い電子求引基でも選択的が向上し, 対応するアリールシラン誘導体が選択的に得られた (entry 7, 8). 複素環である 3-ヨードピリジンを用いた場合選択的にアリールシランが得られることが分かった (entry 9). 電子供与基のメトキシ基では 80 °C, 3 時間反応させたが低収率であった (entry 10). さらに  $\text{Ph}_3\text{SiH}$  を用いたところニトロ基では反応が非常に遅かった (entry 11). 溶媒を DMF としたところ円滑に反応が進行した (entry 12). そのほかの電子求引基では DMI 溶媒でほぼ完全に対応するフェニルシランを得ることがわかった (entry 13-15). またメトキシ基では低収率であった (entry 16). 2 位置換体においても本反応は有効でないことが分かった (entry 17, 18).

Table 4-3.

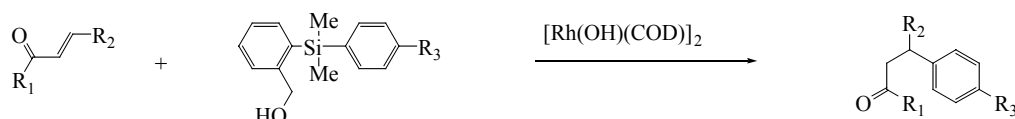
$  \begin{array}{c}  \text{FG} \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{---I} \\  \text{X}  \end{array}  \xrightarrow[\text{DMI, 24 h, rt.}]{\begin{array}{c} \text{Pd(OAc)}_2 \text{ (4 mol\%)} \\ \text{Py, LiCl (4 eq.)} \\ \text{R}_3\text{SiH} \end{array}}  \begin{array}{c}  \text{FG} \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{---SiR}_3 \\  \text{X}  \end{array}  \quad  \begin{array}{c}  \text{FG} \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{---H} \\  \text{X}  \end{array}  $						
Entry	FG	X	R <sub>3</sub> SiH	Si : H	Product	Yield(%)
1	4-NO <sub>2</sub>	CH	Et <sub>3</sub>	8:2	<b>4a</b>	51
2	4-CN	CH	Et <sub>3</sub>		<b>4b</b>	46
3	4-Ac	CH	Et <sub>3</sub>	5:5	<b>4c</b>	38
4	4-COOMe	CH	Et <sub>3</sub>	4:6	<b>4d</b>	35
-----						
5	4-NO <sub>2</sub>	CH	PhMe <sub>2</sub>	9:1	<b>4e</b>	47
6	4-CN	CH	PhMe <sub>2</sub>	10:0	<b>4f</b>	94
7	4-Ac	CH	PhMe <sub>2</sub>	8:2	<b>4g</b>	73
8	4-COOMe	CH	PhMe <sub>2</sub>	9:1	<b>4h</b>	82
9	H	N	PhMe <sub>2</sub>	-	<b>4i</b>	87
10	4-OMe	CH	PhMe <sub>2</sub>	.	<b>4j</b>	10 <sup>1)</sup>
-----						
11	4-NO <sub>2</sub>	CH	Ph <sub>3</sub>	-	<b>4k</b>	- (32:68 (Product:S. M.)
12	4-NO <sub>2</sub>	CH	Ph <sub>3</sub>	-	<b>4k</b>	70 <sup>2)</sup>
13	4-CN	CH	Ph <sub>3</sub>	10:0	<b>4l</b>	64
14	4-Ac	CH	Ph <sub>3</sub>	10:0	<b>4m</b>	85
15	4-COOMe	CH	Ph <sub>3</sub>	10:0	<b>4n</b>	91
16	4-OMe	CH	Ph <sub>3</sub>	-	-	<5
-----						
17	2-COOMe	CH	PhMe <sub>2</sub>	0:10	-	N. D.
18	2-COOMe	CH	Ph <sub>3</sub>	0:10	-	N. D.

1) Reaction was carried out at 80 °C for 3 h. 2) DMF was used as solvent.

## 2 節・有機合成への適用

本反応の有機合成的有用性を明らかにすることとした。オルト位にヒドロキメチル基を有する芳香族シリル化合物はそのヒドロキシル基により活性化を受け、炭素アニオンとして用いることが可能であることが最近報告された。檜山と林らはこのような有機シリル化合物を用いることで $\alpha, \beta$ 不飽和カルボニル化合物の1,4付加反応に成功している (Scheme 4-1)<sup>9)</sup>。

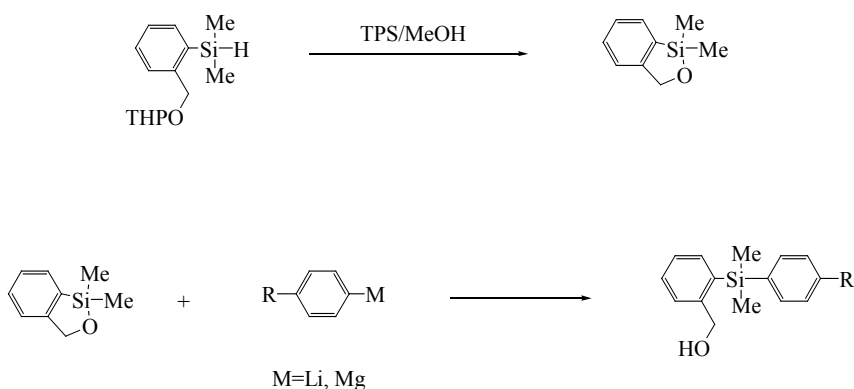
Scheme 4-1.



Nakao, Y.; Chen, J.; Imanaka, H.; Hiyama, T.; Ichikawa, Y.; Duan, W.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9137.

このシリル化合物はTHPにより保護されたシランをTPS/MeOHにより脱保護、形成された環状シラノールに対し、有機リチウム試薬または有機マグネシウム試薬などを作用させることで求核置換反応をさせることで構築されている (Scheme 4-2)。

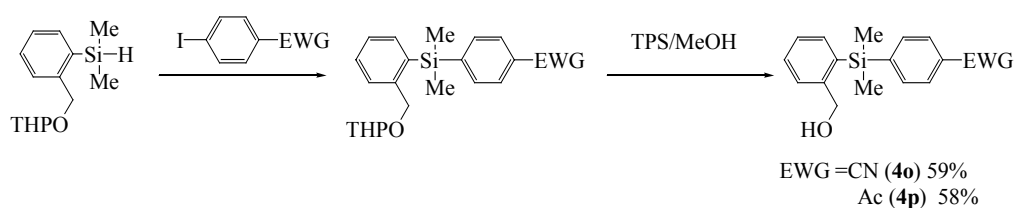
Scheme 4-2.



Nakao, Y.; Imanaka, H.; Sahoo, A. K.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6952.

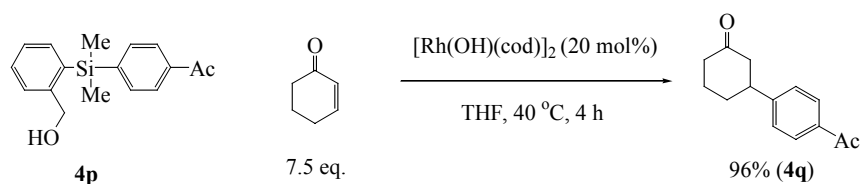
1 節での検討でジメチルフェニルシランは比較的高い選択性で芳香族ヨウ化物と反応し対応するアリールシラン誘導体を構築することができることが示された (Table 4-3, entry 5-9). また共通の合成中間体であるオルト位が THP により保護されたヒドロキシメチル基を有するジメチルフェニルシラン誘導体においても構造的に非常に近いため、同様に高い選択性で対応する有機ケイ素化合物が選択的に得られることが期待できる. そこで、シリル化反応の条件を適用した. その結果、対応するケイ素化合物と考えられるものを高選択的に得た. 単離を試みたが、 $^1\text{H-NMR}$  において副生成物を分離することができなかったことが判明した. そこで、酸により脱保護し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて単離したところ、それぞれ対応する有機ケイ素化合物が 59, 58% で得られた (Scheme 4-3).

Scheme 4-3.



アセチル基を有するシリル化合物に関し、Rh 触媒を用いて、シクロヘキセノンと反応させたところ 96% の収率で対応する 1, 4 付加物を得ることができた (Scheme 4-4).

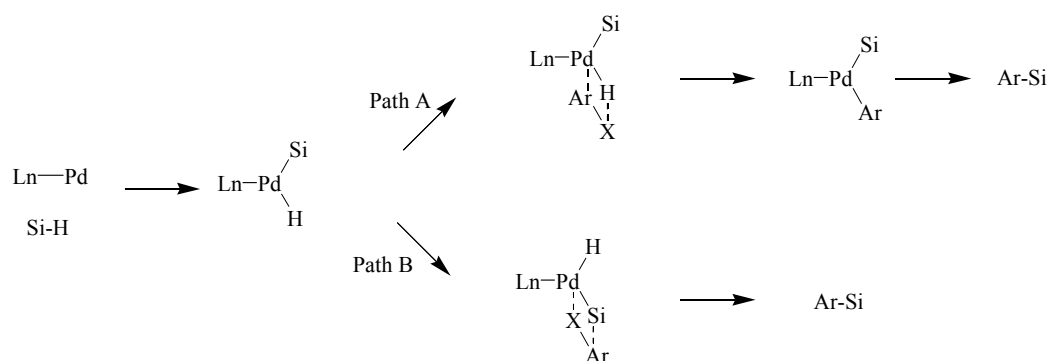
Scheme 4-4.



### 3 節-反応機構

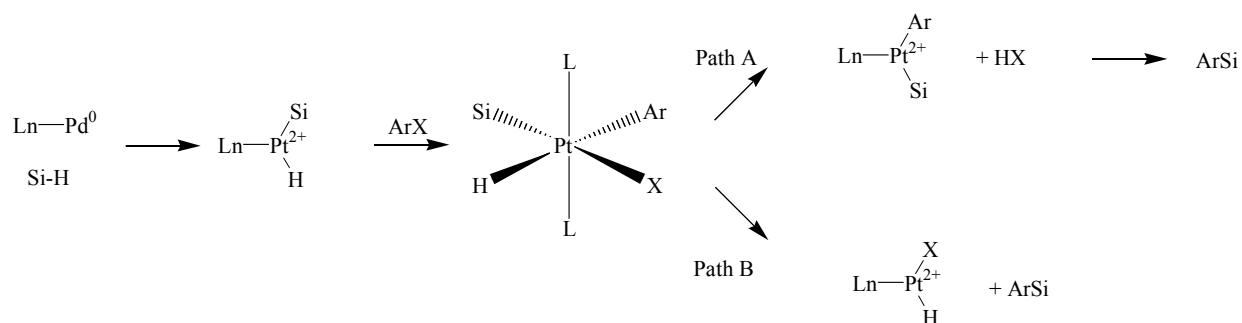
山野井は Pd を触媒とした芳香族ハロゲン化物の反応機構として  $\sigma$  結合メタセシスが提唱されている。はじめにヒドロシランが Pd に酸化的付加した後、芳香族ハロゲン化物が Pd と相互作用をすると同時に、炭素-ハロゲン結合が弱まる。次にハロゲン化水素を形成し、Ar-Pd-Si 錯体を生じ、還元的脱離により炭素-ケイ素結合を形成する (Scheme 4-5, Path A)。又は炭素-ハロゲン結合が解裂すると同時に炭素-ケイ素結合が形成される (Scheme 4-5, Path B)。そのためこれまでの Pd 触媒の反応では電子求引基を有したハロゲン化物の場合芳香族ハロゲン化物の Pd への酸化的付加が優先し、ヒドロシランの酸化的付加が困難であるためにシリル化反応が困難であったと考えられる。

Scheme 4-5.



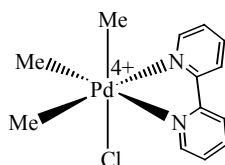
また, Pt を用いたケイ素化反応では  $\sigma$  結合メタセシス反応は完全に否定されていないが Pt(0)が芳香族ハロゲン化物と、ヒドロシランの酸化的付加により Pt(IV)を経由し, Ar-Pt-Si 錯体を生じ、還元的脱離により炭素-ケイ素結合を形成する (Scheme 4-6, Path A)。又は炭素-ハロゲン結合が解裂すると同時に炭素-ケイ素結合が形成される (Scheme 4-6, Path B)。

Scheme 4-6

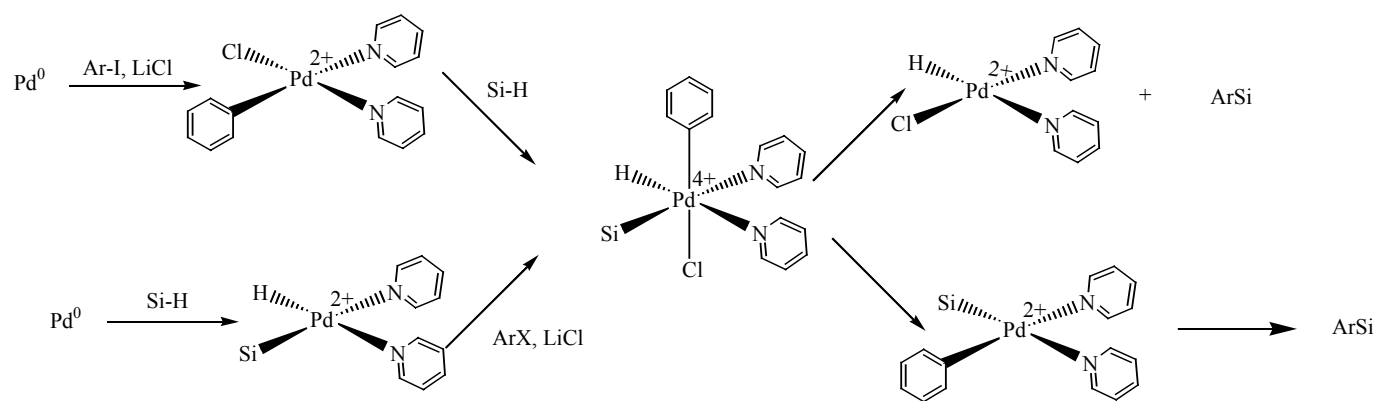


$\text{Pd(P}t\text{Bu}_3)_2$  を触媒とした反応と逆の反応性であった。しかし,  $\text{Pt}$  を用いた反応では電子供与基を有した場合ほとんど反応しないという結果であった。著者の結果は電子供与基ではシリル化反応がほとんど進行していないという共通点があげられる。また,  $\text{Pd(IV)}$  は一般に安定な錯体でなく単離された例が少ない。単離例として、よく見受けられることはビピリジンのような強力な  $\sigma$ -供与性を有した配位子を用いていることがあげられる (Figure 4-1)<sup>10</sup>。著者の反応にはピリジンを用いていた。ピリジンは配位することで  $\text{Pd(IV)}$  を安定化しうると考えられる。これらの結果を踏まえ芳香族ハロゲン化物に  $\text{Pd(0)}$  が酸化的付加し、その後、ヒドロシランが酸化的付加することで  $\text{Pd(IV)}$  中間体を經由し 2 回の還元的脱離を經由し  $\text{Pd(0)}$  に戻ると考えている (Scheme 4-7)。

Figure 4-1.



Scheme 4-7.

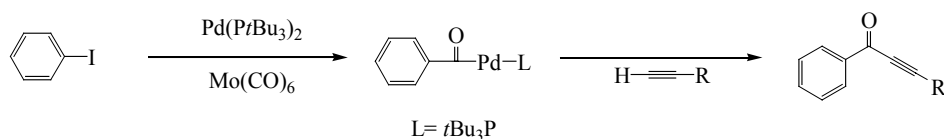




## 結論

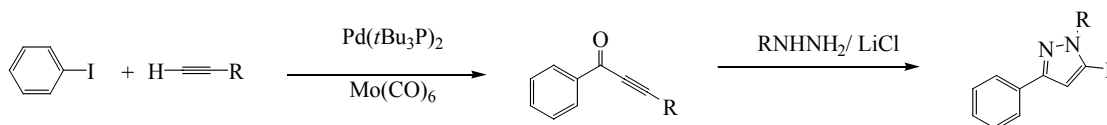
これまでの  $\text{Mo(CO)}_6$  を用いたカルボニル化反応では、加熱条件や添加剤を用いることで一酸化炭素を放出させていたが、本研究では副生するヨウ化物イオンが一酸化炭素放出剤として働きうることがわかり、さらに  $t\text{Bu}_3\text{P}$  を配位子とすることでアシル錯体の形成が促進されることで、外部から新たに放出剤を添加せずにアルキニルカルボニル化反応を行うことができるようになった (Scheme 5-1).

Scheme 5-1.



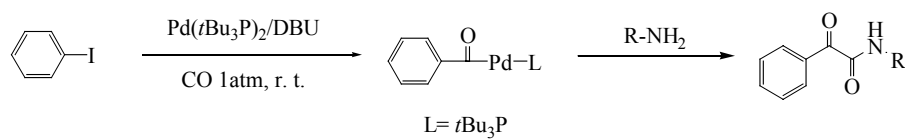
また、アルキニルカルボニル化反応においてヒドラジン、 $\text{LiCl}$  を共存させることにより、一段階でピラゾール化合物が得られた (Scheme 5-2).

Scheme 5-2



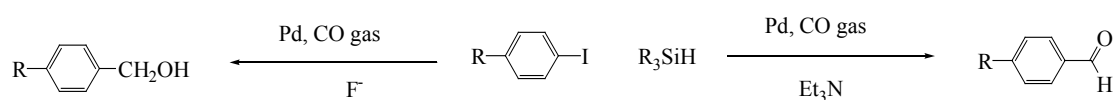
$t\text{Bu}_3\text{P}$  がアシル錯体を形成するのに非常に効率的であることから求核試薬をアミンとすることで、一酸化炭素が 2 つ導入された  $\alpha$  ケトアミドが得られた (Scheme 5-3).

Scheme 5-3.



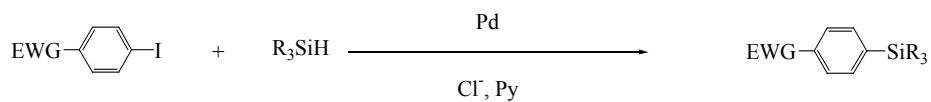
求核試薬について検討する過程でヒドロシランを用いた場合  $t\text{Bu}_3\text{P}$  は必須条件ではないが,  $\text{Et}_3\text{N}$  を塩基とした場合はホルミル化反応, また, フッ化物イオンを塩基とすることにより, アルデヒドがさらにアルコールまで還元され, 対応するベンジルアルコールが得られた (Scheme 5-4).

Scheme 5-4.



ホルミル化反応の条件に内部アルキンを添加することで,  $\alpha, \beta$  不飽和アルデヒドの構築を検討する中で, ピリジン, 塩化物イオンを用いた場合  $\alpha, \beta$  不飽和アルデヒドは得られなかったが, 電子求引基を有する芳香族ハロゲン化物からシリル化合物が選択的に得られた (Scheme 5-5).

Scheme 5-5



## 実験の部

### General Comments.

$^1\text{H}$ -NMR and  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra were recorded on a JEOL AL400 using tetramethylsilane as an internal standard. Chemical shifts are expressed in  $\delta$  (ppm) values, and coupling constants are expressed in hertz (Hz). The following abbreviations are used: s=singlet, d=doublet, t=triplet, and m= multiplet. Mass spectra were recorded on JEOL JMS-DX303 or JEOL JMS-AX500 spectrometer. IR spectra were measured with SensIR ATR FT-IR.

### Chapter 1-2

(Table 1-4, entry 5), (Table 1-5)

To a screw cap test tube equipped with a magnetic stirring bar under air atmosphere were added with aryl iodide (0.5 mmol),  $\text{Pd}(\text{P}t\text{Bu}_3)_2$  (5.1 mg, 0.0100mmol), and  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (198 mg, 0.750 mol). Under argon atmosphere  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 ml), acetylene (100  $\mu\text{l}$ , 0.911 mmol), and  $\text{Et}_3\text{N}$  (140  $\mu\text{l}$ , 1.00 mmol) were added via syringe, capped rapidly, and stirred at room temperature. After the reaction the tube was opened [*CAUTION: Unreacted carbon monoxide poured and should be carried out in a well ventilated hood!*], solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate.

1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-2-propynone (**1a**)

mp 95-97  $^{\circ}\text{C}$  (hexane-ethyl acetate), (lit.<sup>1)</sup> 100  $^{\circ}\text{C}$ )

IR (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2970, 2360, 2342, 2198, 1739, 1629, 1260, 995, 795.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.88 (3H, s), 6.97 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.38-7.49 (3H, m),

7.63-7.68 (2H, m), 8.19 (2H, d,  $J=8.3$  Hz).

MS  $m/z$ : 236 ( $M^+$ )

1-{4-(1-Oxoethyl)phenyl}-3-phenyl-2-propynone (**1b**)

mp 97-99 °C (hexane/ethyl acetate), (lit<sup>1</sup>). 104 °C)

IR (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2970, 2360, 2342, 2198, 1688, 1640, 1208, 752, 681.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.67 (3H, s), 7.40-7.47 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.67-7.72 (2H, m), 8.08 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.29 (2H, d,  $J=8.3$  Hz).

MS  $m/z$ : 248 ( $M^+$ )

1-(4-Nitrophenyl)-3-phenyl-2-propynone (**1c**)

mp 161-163 °C (hexane/ethyl acetate), (lit<sup>2</sup>). 162 °C)

IR (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2360, 2342, 2192, 1739, 1646, 1517, 1202, 762.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.43-7.49 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.69-7.73 (2H, m), 8.37 (4H, s)

MS  $m/z$ : 251 ( $M^+$ )

4-(3-Phenylpropynoyl)benzoic acid ethylester (**1d**)

mp 64-66 °C (hexane-ethyl acetate)

IR (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2970, 2360, 2342, 2198, 1739, 1629, 1260, 995, 795.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.42 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.41 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.40-7.45 (2H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.67-7.72 (2H, m), 8.17 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.26 (2H, d,  $J=8.3$  Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.2, 61.4, 86.7, 94.0, 119.6, 128.6, 129.2, 129.6, 130.9, 133.0, 134.8, 140.0, 165.3, 176.9.

MS  $m/z$ : 278 ( $M^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd for  $C_{18}H_{14}O_3$ : 278.0943. Found: 278.0927.

1-(4-Acetylphenyl)-3-trimethylsilylpropyne (**4e**)

mp 84-86 °C (hexane-ethyl acetate)

IR (neat) ( $cm^{-1}$ ): 2956, 2360, 1935, 1683, 1642, 1248, 1030, 839, 754.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 0.34 (9H, s), 2.66 (3H, s), 8.05 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.21 (2H, d,  $J=8.3$  Hz).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): -0.7, 27.0, 100.5, 102.0, 128.3, 129.6, 139.2, 140.7, 176.6, 197.2.

MS  $m/z$ : 244 ( $M^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd for  $C_{14}H_{16}O_2Si_1$ : 244.0920. Found: 244.0930.

### Chapter 1-3

(Scheme 1-12)

4-(5-Phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid methyl ester

mp 198-200 °C ( $CHCl_3$ )

IR (neat) ( $cm^{-1}$ ): 3319, 1715, 1698, 1688, 1270, 1108.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 3.94 (3H, s), 6.92 (1H, s), 7.33-7.48 (3H, m), 7.68 (2H, d,  $J=8.21$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J=8.45$  Hz), 8.09 (2H, d,  $J=7.97$  Hz).

HRMS  $m/z$  Calcd for  $C_{17}H_{14}O_2N_2$ : 278.1055. Found: 278.1032.

(Table 1-6, entry 4, 5), (Table 1-7)

To a 25  $\phi$   $\times$  150 mm screw test tube equipped with a magnetic stirring bar under air atmosphere were added with aryl iodide (0.50 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (2.2 mg, 0.0100 mmol),

and  $t\text{Bu}_3\text{PHBF}_4$  (6.0 mg, 0.0200 mmol). The tube was briefly evacuated equipped carbon monoxide balloon.  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 ml), saturated LiCl water solution (1 ml), methylhydrazine (50  $\mu\text{l}$ , 0.950 mmol), phenylacetylene (100  $\mu\text{l}$ , 0.911 mmol), and  $\text{Et}_3\text{N}$  (100  $\mu\text{l}$ , 0.717 mmol) were added via syringe and stirred at room temperature. After the reaction [*CAUTION: Unreacted carbon monoxide poured and should be carried out in a well ventilated hood!!*] the mixture were diluted with ethyl acetate and dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The solution was filtered, concentrated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel using toluene/ethyl acetate.

(Table 1-8)

To a 25  $\phi$   $\times$  150 mm screw cap test tube equipped with a magnetic stirring bar under air atmosphere were added with aryl iodide (0.50 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.2 mg, 0.0100 mmol),  $t\text{Bu}_3\text{PHBF}_4$  (6.0 mg, 0.0200 mmol), and  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (198 mg, 0.750 mmol). Under argon atmosphere  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 ml), saturated LiCl water solution (1 ml), methylhydrazine (50  $\mu\text{l}$ , 0.950 mmol), phenylacetylene (100  $\mu\text{l}$ , 0.911 mmol), and  $\text{Et}_3\text{N}$  (100  $\mu\text{l}$ , 0.717 mmol) were added via syringe capped rapidly and stirred at room temperature. After the reaction the tube was opened [*CAUTION: Unreacted carbon monoxide poured and should be carried out in a well ventilated hood!!*] the mixture were diluted with ethyl acetate and dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The solution was filtered, concentrated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel using toluene/ethyl acetate.

4-(1-Methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl) benzoic acid methyl ester (**1g**)

mp 124-126  $^{\circ}\text{C}$  (toluene)

IR (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2946, 1715, 1609, 1436, 1272, 1108, 957.0, 775.7.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.91 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.39-7.51 (m, 5H),

7.90 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J=8.2$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 37.6, 51.9, 103.7, 125.1, 128.6, 128.7, 128.9, 130.0, 130.3, 137.8, 145.3, 149.2, 166.9.

MS  $m/z$ : 292 ( $\text{M}^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ : 292.1212. Found: 292.1208.

4-(5-Butyl-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl) benzoic acid methyl ester (**1h**)

mp 80-82 °C (toluene)

IR (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2933, 2871, 1711, 1656, 1605, 1432, 1272, 1106, 773.7, 733.2.

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.97 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.43 (2H, m), 1.66 (2H, m), 2.60 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.83 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.38 (1H, s), 7.83 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J=8.5$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13.7, 22.3, 25.3, 30.5, 36.2, 51.9, 102.0, 125.0, 128.6, 129.9, 138.1, 144.8, 148.7, 167.0.

MS  $m/z$ : 272 ( $\text{M}^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : 272.1525, Found: 272.1502.

1-Methyl-3-(4-nitro-phenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazole (**1i**)

mp 142 °C (toluene) (lit<sup>3</sup>). 141-142 °C)

IR (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1600, 1513, 1339, 1314, 1007, 957.0, 852.9.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.95 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.42-7.53 (5H, m), 7.97 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.25 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 37.9, 104.1, 124.0, 125.7, 128.6, 128.7, 128.8, 129.9, 139.7, 145.6, 146.9, 148.0.

MS  $m/z$ : 279 ( $\text{M}^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd. for  $C_{16}H_{13}N_3O_2$ : 279.1008. Found: 279.0984.

1-[4-(1-Methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl]ethanone (**1j**)

mp 105-107 °C (toluene)

IR (neat) ( $cm^{-1}$ ): 2925, 1667, 1648, 1607, 1544, 1264, 827.8, 771.8, 704.3.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 2.61 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.41-7.50 (5H, m), 7.91 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.99 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 26.6, 37.7, 103.8, 125.2, 128.59, 128.62, 128.65, 128.75, 130.2, 135.9, 137.8, 145.2, 149.0, 197.5.

MS  $m/z$ : 276 ( $M^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd. for  $C_{18}H_{16}N_2O$ : 276.1263 Found: 276.1238.

3-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazole (**1k**)

mp 88-90 °C (toluene) (lit<sup>3</sup>). 92-93 °C)

IR (neat) ( $cm^{-1}$ ): 2960, 1609, 1542, 1437, 1241, 1179, 111.1, 831.6, 768.0.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 3.84 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.39-7.49 (5H, m), 7.76 (2H, d,  $J=8.5$  Hz).

MS  $m/z$ : 264 ( $M^+$ )

4-(2,5-Diphenyl-2*H*-pyrazol-3-yl)benzonitrile (**1l**)

mp 157-159 °C (hexane-ethyl acetate)

IR (neat) ( $cm^{-1}$ ): 3128, 2231, 1609, 1497, 972.5, 822.0.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.89 (1H, s), 7.29-7.47 (10H, m), 7.56 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.90 (2H, d,  $J=8.0$  Hz).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 105.9, 111.8, 118.3, 125.3, 125.7, 128.0, 128.2, 128.6, 129.0,



129.2, 132.2, 132.4, 134.8, 139.5, 142.2, 152.2.

MS  $m/z$ : 321 ( $M^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd. for  $C_{22}H_{15}N_3$ : 321.1266. Found: 321.1252.

4-(2,5-Diphenyl-2*H*pyrazol-3-yl)benzoic acid methyl ester (1m)

mp 106-108 °C (hexane-ethyl acetate)

IR (neat) ( $cm^{-1}$ ): 1711, 1613, 1499, 1279, 1106, 829.7.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 3.91 (3H, s), 6.89 (1H, s), 7.30-7.38 (8H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.91 (2H, d,  $J=8.53$  Hz), 7.96 (2H, d,  $J=8.53$  Hz)

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 52.3, 105.7, 125.3, 125.7, 127.7, 128.1, 128.5, 128.6, 129.0, 129.7, 132.7, 134.8, 139.8, 143.2, 152.1, 166.4.

MS  $m/z$ : 354 ( $M^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd. for  $C_{23}H_{18}N_2O_2$ : 354.13683. Found: 354.1355.

## Chapter 2

### Scheme 2-1

*N*-Benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoacetamide (**2a**)

mp 88-90 °C (hexane-ethyl acetate)

IR (neat) ( $cm^{-1}$ ): 3236, 1671, 1632, 1596, 1559, 1266, 1173, 1025, 858, 698.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 3.89 (3H, s), 4.56 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.27-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, br), 8.44 (2H, d,  $J=9.0$  Hz).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 43.4, 55.5, 113.8, 126.3, 127.7, 127.8, 128.7, 133.9, 137.1, 161.9, 164.6, 185.2.

MS  $m/z$ : 269 ( $M^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd for  $C_{16}H_{15}NO_3$ : 269.1052. Found: 269.1052.

(Table 2-1, entry 5), (Table 2-2, entry 4, 5). (Table 2-3)

A test tube was charged with aryl iodide (0.5 mmol) and  $Pd(tBu_3P)_2$  (5.1 mg, 0.0100 mmol). Under carbon monoxide atmosphere THF (5 ml), DBU (0.15 ml, 1.00 mmol), and amine (1.2 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature. After the reaction, solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate.

1-(4-Nitro-phenyl)-2-pyrrolidin-1-ylethane-1, 2-dione (**2b**)

mp 116-118 °C (hexane-ethyl acetate)

IR (neat) ( $cm^{-1}$ ): 2964, 2881, 1683, 1627, 1552, 733.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.96-2.02 (4H, m), 3.50 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.67 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 8.20 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.33 (2H, d,  $J=9.0$  Hz).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 23.9, 25.9, 45.6, 46.9, 123.9, 131.0, 137.6, 150.9, 163.1.

MS  $m/z$ : 248 ( $M^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd for  $C_{13}H_{15}NO_3$ : 248. 0797. Found: 248. 0776.

4-(2-Oxo-2-pyrrolidine-1-ylacetyl)-benzonitrile (**2c**)

mp 86-90 °C (hexane-ethyl acetate)

IR (neat) ( $cm^{-1}$ ): 2973, 2883, 2231, 1686, 1632, 1451, 760.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.95-2.01 (4H, m), 3.48 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.64 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.13 (2H, d,  $J=8.5$  Hz).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 23.8, 25.8, 45.5, 46.7, 117.3, 117.6, 130.2, 132.5, 136.0,

163.2, 189.3.

MS *m/z*: 228 (M<sup>+</sup>)

HRMS *m/z* Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 228.0899. Found: 228.0876.

4-(2-Oxo-2-pyrrolidin-1-ylacetyl)-benzoic acid ethyl ester (**2d**)

Brown oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2979, 2881, 1717, 1683, 1636, 1449, 1013, 737, 687.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 1.93-2.01 (4H, m), 3.45 (2H, t, *J*=6.6 Hz), 3.67 (2H, t, *J*=7.1 Hz), 4.41 (2H, q, *J*=7.1 Hz), 8.06 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 8.15 (2H, d, *J*=8.5 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.1, 23.9, 25.8, 45.3, 46.6, 61.5, 129.7, 129.8, 135.3, 136.0, 164.1, 165.4, 190.6.

MS *m/z*: 275

HRMS *m/z* Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: 275.1158. Found: 275.1151.

1-Phenyl-2-pyrrolidine-1-yl-ethane-1,2-dione (**2e**)

Brown oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2956, 2881, 1675, 1630, 1596, 1443, 1241, 1013.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.91-2.01 (4H, m), 3.43 (2H, t, *J*=6.6 Hz), 3.66 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 7.48-7.54 (2H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 7.98-8.03 (2H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 23.9, 25.7, 45.1, 46.5, 128.9, 129.7, 132.8, 134.5, 164.8, 191.5.

MS *m/z*: 203 (M<sup>+</sup>)

HRMS *m/z* Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: 203.0946. Found: 203.0934.

1-(4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidin-1-ylethane-1, 2-dione (**2f**)

Brown oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2956, 1665, 1629, 1594, 1246, 1015, 710.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.91-1.98 (4H, m), 3.42 (2H, t, *J*=6.3 Hz), 3.64 (2H, t, *J*=6.3 Hz), 3.89 (3H, s), 6.96 (2H, d, *J*=9.0 Hz), 7.97 (2H, d, *J*=9.0 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 23.9, 25.8, 45.1, 46.6, 55.5, 114.2, 125.9, 132.2, 164.7, 165.2, 190.2.

MS *m/z*: 233 (M<sup>+</sup>)

HRMS *m/z* Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: 233.1052. Found: 233.1037.

*N,N*-Diethyl-2-(4-nitrophenyl)-2-oxoacetamide (**2g**)

mp 83-85 °C (hexane-ethyl acetate)

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2971, 1739, 1690, 1636, 1526, 1347, 1225, 1027, 789, 708.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 1.31 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 3.27 (2H, q, *J*=7.1 Hz), 3.59 (2H, q, *J*=7.1 Hz), 8.13 (2H, d, *J*=9.0 Hz), 8.35 (2H, d, *J*=9.0 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.9, 14.3, 39.2, 42.2, 124.0, 130.6, 137.6, 150.8, 165.2, 188.9.

MS *m/z*: 250 (M<sup>+</sup>)

HRMS *m/z* Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 250.0954. Found: 250.9700.

*N*-n-Butyl-2-(4-nitrophenyl)-2-oxoacetamide (**2h**)

mp 68-70 °C (hexane-ethyl acetate)

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3384, 2958, 1656, 1598, 1522, 1472, 1349, 872, 816, 739.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.97 (3H, t, *J*=7.3 Hz), 1.37-1.47 (2H, m), 1.57-1.66 (2H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 7.19 (1H, br), 8.02 (2H, d, *J*=9.3 Hz), 8.53 (2H, d, *J*=9.3 Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13.7, 20.1, 31.2, 39.3, 123.3, 132.2, 137.8, 150.6, 160.3, 186.0.

MS  $m/z$ : 250 ( $\text{M}^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ : 250.0954. Found: 250.0961.

*N*-tert-Butyl-2-(4-nitrophenyl)-2-oxoacetamide (**2i**)

mp 87-89 °C (hexane-ethyl acetate)

IR (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3388, 2970, 1671, 1602, 1517, 1351, 831, 740.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.47 (9H, s), 7.00 (1H, br), 8.29 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.49 (2H, d,  $J=9.2$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 28.2, 51.9, 123.3, 132.3, 138.1, 150.7, 159.8, 186.9.

MS  $m/z$ : 250 ( $\text{M}^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ : 250.0954. Found: 250.0942.

## Chapter 3-2

(Table 3-1, entry 3), (Table 3-2, entry 2, 3, 5)

To a test tube, equipped with a magnetic stirring bar and septum, was charged with aryl iodide (0.5 mmol) and  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (4.6 mg, 0.00503 mmol). The tube was then briefly evacuated and equipped with carbon monoxide balloon. Then, DMI (2 ml),  $\text{Et}_3\text{N}$  (100  $\mu\text{l}$ , 0.717 mmol), and  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (200  $\mu\text{l}$ , 1.25 mmol) were added via syringe. After 24 h, the tube was opened the mixture were purified by column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate. [*CAUTION: The reaction using carbon monoxide should be carried out in a well ventilated hood!!*]

(Table 3-1, entry 6), (Table, entry 1, 4, 6-9)

To a test tube equipped with a magnetic stirring bar under air atmosphere were added with aryl iodide (0.50 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (4.6 mg, 0.00503 mmol), and  $\text{PPh}_3$  (5.2 mg, 0.0198 mmol). The tube was then evacuated and equipped with carbon monoxide balloon. Then, DMI (2 ml),  $\text{Et}_3\text{N}$  (100  $\mu\text{l}$ , 0.717 mmol), and  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (200  $\mu\text{l}$ , 1.25 mmol ) were added via syringe. After 24 h, the tube was opened the mixture were purified by column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate [*CAUTION: The reaction using carbon monoxide should be carried out in a well ventilated hood!*]

#### 4-Nitrobenzaldehyde (**3a**)

mp 96-99 °C (hexane) (Lit<sup>4</sup>. 102-103 °C)

IR (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3107, 2956, 1702, 1605, 1522, 1343, 849.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.08 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.40 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 10.17 (1H, s).

MS  $m/z$ : 151 ( $\text{M}^+$ )

#### 4-Methoxybenzaldehyde (**3b**)

Colorless oil

IR (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 1681, 1596, 1576, 1214, 1023, 830.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.90 (3H, s), 7.01 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 9.89 (1H, s).

MS  $m/z$ : 136 ( $\text{M}^+$ )

#### 4-Formylbenzonitrile (**3c**)

mp 101-102 °C(hexane) (Lit<sup>5</sup>. 97-100 °C)

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2880, 2364, 2229, 1700, 1684, 1607, 1202, 737.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.86(2H, d, *J*=8.7 Hz), 8.01 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 10.10 (1H, s).

MS *m/z*: 130(M-1<sup>+</sup>)

#### 4-Acetylbenzaldehyde (**3d**)

Colorless oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2869, 1690, 1679, 1574, 1258, 710.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.67 (3H, s), 7.99 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 8.11 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 10.12 (1H, s).

MS *m/z*: 148 (M<sup>+</sup>)

#### Methyl 4-formylbenzoate (**3e**)

mp 57-58 °C (hexane) (Lit<sup>6</sup>. 64-65 °C)

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2969, 2889, 1719, 1683, 1434, 1202.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.97 (3H, s), 7.96 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 8.20 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 10.11 (1H, s).

MS *m/z*: 164 (M<sup>+</sup>)

#### *p*-Tolaldehyde (**3f**)

Colorless oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2952, 1679, 1418, 1285, 1185, 756.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.44 (3H, s), 7.34 (2H, d, *J*=7.9 Hz), 7.78 (2H, d, *J*=7.9 Hz), 9.97 (1H, s).

MS *m/z*: 120 (M<sup>+</sup>)

Chapter 3-3

(Scheme 3-2), (Table 3-4, entry 1-4)

To a test tube, equipped with a magnetic stirring bar and septum under air atmosphere, were charged with aryl iodide (0.5 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (4.63 mg, 0.005 mmol) and, fluoride (1 mmol). The tube was then briefly evacuated and equipped with carbon monoxide balloon. Then DMI (2 ml) and  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (400  $\mu\text{l}$ , 2.5 mmol) or  $\text{PhMe}_2\text{SiH}$  (400  $\mu\text{l}$ , 2.6 mmol) were added via syringe. After 24 h the tube was opened, and water was added and stirred for 3 h.  $\text{Et}_2\text{O}$  was added washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The solution was filtered, concentrated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate (2/1). [CAUTION: The reaction using carbon monoxide should be carried out in a well ventilated hood!!]

(Table 3-3, entry 4), (Table 3-4, entry 5-9)

To a test tube, equipped with a magnetic stirring bar and septum under air atmosphere, were charged with Aryl iodide (0.5 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (4.6 mg, 0.00503 mmol),  $\text{PPh}_3$  (5.2 mg, 0.0198 mmol) and, fluoride (1 mmol). The tube was then evacuated and equipped with carbon monoxide balloon. Then DMI (2 ml) and  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (400  $\mu\text{l}$ , 2.50 mmol) or  $\text{PhMe}_2\text{H}$  (400  $\mu\text{l}$ , 2.60 mmol) were added via syringe. After 24 h the tube was opened, water was added and stirred for 3 h.  $\text{Et}_2\text{O}$  was added washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The solution was filtered, concentrated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate (2/1). [CAUTION: The reaction using carbon monoxide should be carried out in a well ventilated hood!!]

4-Nitrobenzylalcohol (**3g**)

mp 89 °C (hexane) (Lit<sup>7</sup>. 90-91 °C)



IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3504, 2867, 1684, 1507, 1054, 828.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.19 (1H, br), 4.84 (2H, s), 7.53 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 8.20 (2H, d, *J*=8.7 Hz).

MS *m/z*: 153 (M<sup>+</sup>)

#### 4-Methoxybenzylalcohol (**3h**)

Colorless oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3373, 2923, 1710, 1611, 1511, 812.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.65 (1H, br), 3.84 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.89 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 7.29 (2H, d, *J*=8.7 Hz).

MS *m/z*: 138 (M<sup>+</sup>)

#### 4-(Hydroxymethyl)benzonitrile (**3i**)

mp 37-38 °C (hexane) (Lit<sup>8</sup>. 41-42 °C)

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3315, 3056, 2231, 1719, 1466, 1017, 816.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.87 (1H, t, *J*=4.4 Hz), 4.79 (2H, d, *J*=4.4 Hz), 7.48 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.56 (2H, d, *J*=8.2 Hz).

MS *m/z*: 132 (M<sup>+</sup>)

#### 4-(Hydroxymethoxyphenyl)ethanone (**3j**)

mp 52-54 °C (hexane) (Lit<sup>9</sup>. 51-54 °C)

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3421, 2887, 1652, 1602, 1409, 1260, 814.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.89 (1H, br), 2.61 (3H, s), 4.78 (2H, s), 7.46 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.95 (2H, d, *J*=8.5 Hz).

MS *m/z*: 150 (M<sup>+</sup>)

4-Methyl-4-(hydroxymethyl)benzoate (**3k**)

mp 45-46 °C (hexane) (Lit<sup>10</sup>). 51-51.5 °C)

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3296, 2960, 1719, 1434, 1277, 704.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.78 (1H, t, *J*=5.8), 3.92 (3H, s), 4.78 (2H, d, *J*=5.8 Hz), 7.44 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 8.04 (2H, d, *J*=8.5 Hz).

MS *m/z*: 166 (M<sup>+</sup>)

4-Methylbenzylalcohol (**3l**)

mp 56-57 °C (hexane) (Lit<sup>11</sup>). 60-62 °C)

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3355, 3276, 2921, 1517, 1443, 1013, 741.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.55 (1H, br), 2.35 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.17 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 7.26 (2H, d, *J*=8.0 Hz).

MS *m/z*: 122 (M<sup>+</sup>)

Chapter 4

(Table 4-2, entry 1), (Table 4-3, entry 1-10)

To a test tube, equipped with a magnetic stirring bar and septum, was charged with aryl iodide (0.5 mmol), LiCl (84 mg, 2 mmol), and Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.4 mg, 0.02 mmol). The tube was briefly evacuated and backfilled with Ar, and DMI (2 ml) was added via syringe. Then, the tube was evacuated and backfilled with Ar 3 times to remove O<sub>2</sub>. Py (100 µl, 1.29 mmol) and Et<sub>3</sub>SiH or PhMe<sub>2</sub>SiH (200 µl, 1.30 or 1.25 mmol) were added via syringe. After 24 h, the mixture was extracted with hexane, and the extract was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>. The solution was filtered, concentrated, and the residue was purified

by column chromatography on silica gel using hexane/diethyl ether.

(Table 4-3, entry 10-16)

To a test tube, equipped with a magnetic stirring bar and septum, was charged with aryl iodide (0.5 mmol), LiCl (84 mg, 2.00 mmol), Ph<sub>3</sub>SiH (260 mg, 1.00 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.4 mg, 0.0200 mmol). The tube was briefly evacuated backfilled with Ar, and DMI (2 ml) was added via syringe. Then the tube was evacuated and backfilled with Ar 3 times to remove O<sub>2</sub>. Py (100  $\mu$ l, 1.29 mmol) was added via syringe. After 24 h, the mixture was extracted with hexane, and the extract was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>. The solution was filtered, concentrated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/diethyl ether (20/1).

Triethyl(4-nitrophenyl) silane (**4a**)

Colorless oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2954, 2875, 1594, 1515, 1351, 852.9, 717.8.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.80-0.87 (6H, m), 0.93-0.99 (9H, m), 7.65 (2H, d, *J*=8.54 Hz), 8.16 (2H, d, *J*=8.54 Hz).

FAB MS *m/z*: 237 (M<sup>+</sup>)

4-Triethyl silanyl benzonitrile (**4b**)

Colorless oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2937, 2875, 2229, 1218, 1003, 822.0.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.76-0.86 (6H, m), 0.92-1.00 (9H, m), 7.55-7.63 (4H, m).

FAB MS *m/z*: 218 (M+1<sup>+</sup>)

1-(4-Triethylsilanylphenyl)ethanone (**4c**)

Colorless oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2912, 1684, 1272, 955.1, 764.1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.78-0.85 (6H, m), 0.93-0.99 (9H, m), 2.60(3H, s), 7.59 (2H, d, *J*=8.29 Hz), 7.91 (2H, d, *J*=8.05).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.2, 7.3, 26.6, 127.0, 134.3, 137.0, 144.4, 198.2.

MS *m/z*: 234 (M<sup>+</sup>)

HRMS *m/z* Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>OSi: 234.1440. Found: 234. 1422.

4-Triethyl silanyl benzoicacid methyl ester (**4d**)

Colorless oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2952, 2910, 1723, 1436, 1189, 690.8.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.77-0.85 (6H, m), 0.93-0.99 (9H, m), 3.91 (3H, s), 7.56 (2H, d, *J*=8.29 Hz), 7.98 (2H, d, *J*=8.29 Hz).

FAB MS *m/z*: 251 (M+1<sup>+</sup>)

Dimethyl(4-nitrophenyl)phenylsilane (**4e**)

Colorless oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2998, 1594, 1515, 1250, 1113, 810.4.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.60 (6H, s), 7.33-7.43 (3H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.66 (2H, d, *J*=8.54 Hz), 8.16 (2H, d, *J*=8.54 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -2.6, 122.2, 128.0, 129.6, 134.0, 134.9, 136.2, 147.8, 148.5.

MS *m/z*: 257 (M<sup>+</sup>)

HRMS *m/z* Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si: 257.0872. Found: 257.0877.

4-(Dimethylphenylsilanyl)benzonitrile (**4f**)

Colorless oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3049, 2933, 2227, 1458, 1250, 825.8, 812.3.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.57 (6H, s), 7.34-7.41 (3H, m), 7.47-7.51 (2H, m), 7.59 (4H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -2.8, 122.7, 118.9, 128.1, 129.6, 131.0, 134.1, 134.6, 136.4, 145.3.

MS *m/z*: 237 (M<sup>+</sup>)

HRMS *m/z* Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>Si<sub>1</sub>: 237.0938. Found: 237.0956.

1-[4-(Dimethylphenylsilanyl)phenyl]ethanone (**4g**)

Colorless oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3049, 2956, 1683, 1111, 700.4.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.58 (6H, s), 2.58 (3H, s), 7.31-7.40 (3H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.61 (2H, d, *J*=8.29 Hz), 7.90 (2H, d, *J*=8.29 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -2.5, 26.6, 127.2, 127.8, 129.3, 134.0, 134.3, 137.1, 137.3, 144.9, 198.1.

MS *m/z*: 254 (M<sup>+</sup>)

HRMS *m/z* Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>1</sub>Si<sub>1</sub>: 254.1127. Found: 254.1139.

4-(Dimethylphenylsilanyl)benzoic acid methyl ester (**4h**)

Colorless oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3022, 2952, 1719, 1248, 1092, 833.6.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.58 (6H, s), 3.91 (3H, s), 7.32-7.40 (3H, m), 7.47-7.52 (2H,

m), 7.59 (2H, d,  $J=7.56$  Hz), 7.99 (2H, d,  $J=7.56$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -2.5, 127.8, 128.5, 129.3, 130.5, 134.02, 134.05, 137.2, 144.5, 167.1.

MS  $m/z$ : 271 ( $\text{M}+1^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Si}$ : 270.1076. Found: 270.1075.

### 3-(Dimethylphenylsilyl)pyridine (**4i**)

Colorless oil

IR (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3070, 3045, 2956, 1573, 1557, 1428, 1250, 1109, 816.2, 748.7.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.59 (6H, s), 7.22-7.27 (1.7 $\times$ , m), 7.34-7.43 (3H, m), 7.48-7.54 (2H, m), 7.75 (1H, dt,  $J=7.56$ , 1.95 Hz), 8.58 (1H, dd,  $J=4.88$ , 1.95 Hz), 8.69 (1H, s).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ): 0.154 (6H, s), 6.87 (1H, dd,  $J=4.83$ , 7.47 Hz), 6.90-6.96 (3H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 7.41 (1H, dt,  $J=7.47$ , 1.93 Hz), 8.11 (1H, dd,  $J=4.83$ , 1.93 Hz), 8.69 (1H, s).

MS  $m/z$ : 213 ( $\text{M}^+$ )

$\times$  Expected value was 1, but observed value was 1.7 because of  $\text{CHCl}_3$  contamination.

### (4-Nitrophenyl)triphenylsilane (**4k**)

mp 141-142  $^{\circ}\text{C}$  (hexane)

IR (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3070, 2923, 2845, 1515, 1108, 843.2, 706.2.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.36-7.59 (15H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.45$  Hz), 8.19 (2H, d,  $J=8.45$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 122.2, 128.1, 130.1, 132.5, 136.2, 137.1, 143.9, 148.8.

MS  $m/z$ : 281 ( $M^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd. for  $C_{24}H_{19}N_1O_2Si_1$ : 381.1185. Found: 381.1215.

4-Triphenylsilanylbenzonitrile (**4l**)

mp 152-153 °C (hexane)

IR (neat) ( $cm^{-1}$ ): 3064, 2227, 1426, 1104, 823.9.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.31-7.56 (15H, m), 7.59-7.69 (4H, m).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 113.1, 118.37, 128.0, 130.0, 130.9, 132.6, 136.2, 136.6, 141.5.

MS  $m/z$ : 361 ( $M^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd. for  $C_{25}H_{19}N_1Si_1$ : 361.2868. Found: 361.1295.

1-(4-Triphenylsilanylphenyl)ethanone (**4m**)

mp 154-156 °C (hexane)

IR (neat) ( $cm^{-1}$ ): 3053, 3008, 1684, 1426, 1258, 1108, 822.0.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 2.60 (3H, s), 7.35-7.48 (9, m), 7.52-7.54 (6H, m), 7.68 (2H, d,  $J=7.97$  Hz), 7.93 (2H, d,  $J=7.97$  Hz).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 26.7, 127.2, 127.9, 129.8, 133.3, 136.2, 136.5, 137.7, 141.0, 198.2.

MS  $m/z$ : 378 ( $M^+$ )

HRMS  $m/z$  Calcd. for  $C_{26}H_{22}O_1Si_1$ : 378.1434. Found: 378.1421.

4-Triphenylsilanyl benzoic acid methyl ester (**4n**)

mp 155-158 °C (hexane)

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3051, 2970, 1717, 1428, 1281, 1102, 850.9.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.90 (3H, s), 7.32-7.46 (9H, m), 7.51-7.59 (6H, m), 7.66 (2H, d, *J*=7.56 Hz), 8.01 (2H, d, *J*=7.56 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 52.1, 127.9, 128.5, 129.7, 130.9, 133.3, 136.22, 136.24, 140.6, 167.0.

MS *m/z*: 394 (M<sup>+</sup>)

HRMS *m/z* Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si: 394.1389. Found: 394.1389.

To a test tube, equipped with a magnetic stirring bar and septum, was charged with aryl iodide (0.5 mmol), LiCl (84 mg, 2.00 mmol), and Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.4 mg, 0.0200 mmol). The tube was briefly evacuated backfilled with Ar, and DMI (2 ml) was added via syringe. Then evacuated and backfilled with Ar 3 times to remove O<sub>2</sub>. Py (100 µl, 1.29 mmol) and dimethyl[2-(2-tetrahydro-2*H*-pyranoxymethyl)phenyl]silane (200 µl ≡ 200 mg, 0.787 mmol) were added via syringe. After 24 h the mixture was extracted with hexane, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>. The solution was filtered, concentrated, and the residue was purified by chromatography on silica gel using hexane/ethylacetate (10/1). After evaporation catalytic amount of PTS and MeOH (2 ml) were added, stirred over night. The solution was concentrated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate.

4-[(2-Hydroxymethylphenyl)dimethylsilanyl]benzonitrile (**4o**)

Colorless oil

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 2448, 3056, 2923, 2229, 1385, 1079, 750.6.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.62 (6H, s), 1.49 (1H, br), 4.51 (2H, s), 7.85-7.35 (1H, m),



7.42-7.46 (2H, m), 7.51-7.61 (5H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -1.2, 65.3, 112.7, 118.8, 127.2, 128.0, 130.3, 131.1, 134.2, 134.3, 135.7, 146.2, 146.5.

FAB MS *m/z*: 250 (M-OH<sup>+</sup>)

1-{4-[(2-Hydroxymethylphenyl)dimethylsilanyl]phenyl}ethanone (**4p**)

mp 80-82 °C (hexane)

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3436, 2954, 2927, 1677, 1594, 1387, 1256, 1077, 1017, 810.4.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.63 (6H, s), 1.37 (1H, br), 2.59 (3H, s), 7.29-7.35 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.53-7.63 (3H, m), 7.89 (2H, d, *J*=8.05 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -1.1, 26.6, 65.2, 127.0, 127.3, 127.8, 130.1, 134.0, 134.7, 135.4, 137.2, 145.8, 146.5, 198.2.

MS *m/z* (%): 269 (M-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 22), 251 (100), 209 (29), 165 (39).

To a test tube, equipped with a magnetic stirring bar and septum, was charged with 1-{4-[(2-hydroxymethylphenyl)dimethylsilanyl]phenyl}ethanone (60.1 mg, 0.211 mmol) and [Rh(OH)(cod)]<sub>2</sub> (10.2 mg, 0.0200 mmol). THF (1ml) and 2-cyclohexen-1-one (150 µl, 1.55 mmol) were added via syringe. The tube was simply backfilled with Ar and the mixture was stirred at 40 °C. After 4 h, the solvent was removed and the residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate (4/1) to give 3-(4-acetylphenyl)cyclohexanone (43.2 mg, 96%).

3-(4-Acetylphenyl)cyclohexanone (**4q**)

mp 65-66 °C (hexane-ethyl acetate)

IR (neat) (cm<sup>-1</sup>): 3004, 2935, 2861, 1702, 1669, 1605, 1414, 1266, 1181, 959.0, 885.7.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.74-1.95 (2H, m), 2.05-2.23 (2H, m), 2.34-2.64 (7H, m), 3.03-3.15 (1H, m), 7.316 (2H, d,  $J=8.29$  Hz), 7.93 (2H, d,  $J=8.05$  Hz).

MS  $m/z$ : 216 ( $\text{M}^+$ )

## 参考文献

## 序章

- 1) For recent reviews on PKR, see: a) Geis, O.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 911. b) Jeong, N. In *Transition Metals for Organic Synthesis*; Beller, M., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998; pp 560-577. c) Chung, Y. K. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *188*, 297-341. d) Fletcher, A. J.; Christie, S. D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1657. e) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263. f) Sugihara, T.; Yamaguchi, M.; Nishizawa, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3315-3318.
- 2) a) Negishi, E. *Handbook Organopalladium Chem. Org. Synth.* **2002**, *2*, 2309. b) P. Beletskaya, I. P. ; Cheprakov, A. V. *Comprehensive Organometallic Chemistry*, 3rd, Mingos, D. M. P. ; Crabtree, R. H., Elsevier, **2007**, *11*, 411.
- 3) Mori, M.; Kobayashi, H.; Kimura, M.; Ban, Y. *Heterocycles*, **1985**, *23*, 2803.

## 第1章 系内発生一酸化炭素を用いるアルキニルケトン類の構築反応

- 1) 山崎和応, 東北大学大学院薬学研究科博士論文 (平成14年度).
- 2) Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5580.
- 3) a) Fuchi, K.; Morimoto, T.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2499. b) Tsumoru, M.; Fuji, K.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3806.
- 4) a) Wan, Y.; Alterman, M.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6232. b) Wan, Y.; Alterman, M.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 82.
- 5) a) Kaiser, N. -F. K.; Hallberg, A.; Larhed, M. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 109. b)

- Georgsson, J.; Hallberg, A. ; Larhed, M. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 350. c) Wannberg, J. ; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5750.
- 6) Yamazaki, K.; Kondo, Y. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 121.
- 7) 山中宏, 日野亨, 中川昌子, 坂本尚夫, 新編ヘテロ環化合物, 講談社, 2004
- 8) Rao, P. N. P.; Chen, Q. -H.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1668.
- 9) a) Chowdhury, C.; Kundu, N. G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7011. b) Davis, R. B.; Scheiber, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1675. c) Normant, J. F. *Synthesis* **1972**, 63. d) Logue, M. W.; Moore, G. L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 131. e) Bourgain, M.; Normant, J. F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2137. f) Fontaine, M.; Chauvelier, J.; Barchewitz, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 2145. g) Schmidt, U.; Schwochau, M. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1649. h) Compagnon, P. L.; Grosjean, B.; Lacour, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 779. i) Yashina, O. G.; Zarva, T. V.; Vereshchagin, L. I. *Zh. Org. Khim.* **1967**, *3*, 219. j) Vereshchagin, L. I.; Yashina, O. G.; Zarva, T. V. *Zh. Org. Khim.* **1966**, *2*, 1895. k) Birkofer, L.; Ritter, A.; Uhlenbrauck, H. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 3280. l) Walton, D. R. M.; Waugh, F. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *37*, 45. m) Logue, M. W.; Teng, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2549.
- 10) a) Goure, W. F.; Wright, M. E.; Davis, P. D.; Labadie, S. S.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6417. b) Grisp, G. T.; Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7500. c) Liang, B.; Huang, M.; You, Z.; Xiong, Z.; Lu, K.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6097. d) Ahmed, M. S. M.; Mori, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3057. e) Kobayashi, T.; Tanaka, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 333. f) Tanaka, M.; Kobayashi, T.; Sakakura, T. *Nippon Kagaku Kaishi* **1985**, 537. g) Delaude, L.; Masdeu, A. M.; Alper, H. *Synthesis* **1994**, 1149. h) Fukuyama, T.; Yamaura, R.; Ryu, I. *Abstract 83rd Annual Meeting of Chemical Society of Japan, Tokyo, 2003*; 3G544.
- 11) a) Ahmed, M. S. M. ; Kobayashi, K.; Mori, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4487-4489. b) Bishop, B. B.; Brands, K. M. J.; Gibb, A. D.; Kennedy, D. J. *Synthesis* **2004**, 43.

- 12) Karpov, A. S.; Merkul, E.; Rominger, F.; Muller, T. J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6951.
- 13) Winterfeldt, E.; Dillinger, H. -J. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1558.
- 14) a) Kel'in, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 95. b) Kim, J. T.; Kel'in A. V.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 98-101.
- 15) a) Shintani, R.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2071. b) Shintani, R.; Takatsu, K.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3735.
- 16) aldrich試薬カタログ, strem試薬カタログ
- 17) Dörwald, F. Z. *Metal Carbenes in Organic Synthesis* Wiley1998
- 18) Hohmann, F.; tom-Dieck, H. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *118*, C35.
- Abel, E. W.; Butler, I. S.; Reid, J. G. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2068.
- White, J. F.; Farona, M. F. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *37*, 119.

## 第2章 $\alpha$ -ケトアミド合成

- 1) a) Kobayashi, T.; Tanaka, M. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *233*, C64. b) Ozawa, F.; Soyama, H.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3383.
- 2) a) Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 433. b) Huang, L.; Ozawa, F.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1990**, *9*, 2603. c) Ozawa, F.; Huang, L.; Yamamoto, A. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, C9. d) Ozawa, F.; Kawasaki, N.; Okamoto, H.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1987**, *6*, 1640. e) Ozawa, F.; Yanagihara, H.; Yamamoto, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 415. f) Ozawa, F.; Kawasaki, N.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.* **1985**, 567. g) Ozawa, F.; Soyama, H.; Yanagihara, H.; Aoyama, I.; Takino, H.; Izawa, K.; Yamamoto, T.; A. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3235. h) Ozawa, F.; Sugimoto, T.; Yuasa, Y.; Santra, M.; Yamamoto, T.; Yamamoto,

A. *Organometallics* **1984**, *3*, 683.

3) Uozumi, Y.; Arie, T.; Watanabe, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5272.

4) Tsukada, N.; Ohba, Y.; Inoue, Y. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 436.

5) Carrou, P. E.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4115.

6) Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13944.

### 第3章 ヒドロシランを用いたカルボニル化反応

1) Barlow, S.; Risko, C.; Chung, S. -L.; Tucher, N. M.; Coropreanu, V.; Jones, S. C.; Levi, Z.; Bredas, J. -L.; Marder, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16900.

2) Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7761.

3) Pri-Bar, I.; Buchman, O. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4009.

4) Baillargeon, V. P.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 452.

tributhyl tin hydride

5) Kikukawa, K.; Totoki, T.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *270*, 283

6) a) Citron, J. D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1977. b) Pham, T.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3676. c) Fukuyama, T.; Lin, S. -C.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050. d) Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Yamashita, T.; Lin, S. -C.; Li, L.; Fukuyama, T. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 381.

7) a) Paul, T.; Malachowski, P. W.; Lee, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 930. b) Pansegrau, P. D.; Rieker, W. F.; Meyers, A. I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7178.

8) Kosugi, M.; Sumiya, T.; Ohhashi, K.; Sano, H.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1985**, 999.

9) Misumi, Y.; Ishii, Y.; Hidai, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 17705.

10) Fujita, M.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5405.

11) Sugihara, T.; Coperet, C.; Zbyslaw, O.; Harring, L.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**,

116, 7923.

12) Kadnikov, D. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9423.

#### 第4章 ヒドロシランをケイ素化剤とした芳香族ケイ素化反応

1) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Annalen*, **1863**, *127*, 28.

2) a) Effenberger, F.; Spiegler, W. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3872. b) Effenberger, F.; Spiegler, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 265. c) Denmark, S.E.; Chori, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5821.

3) Greene, T. W.; Wuts, Peter, G. M. *Protective groups in organic synthesis* Wiley, 1999

4) Armitage, D. A. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson Eds, Oxford New York : Pergamon , **1982**, vol.2, pp. 1-303;

5) a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* 1987, *28*, 4715. b) Matsumoto, H.; Nagashima, S.; Kato, T.; Nagai, Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1978, *17*, 279

6) a) Murata, M.; Suzuki, K.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8569. b) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9255. c) Manoso, A. S.; Deshong, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7449. d) Yamanoi, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9607. f) Yamanoi, Y.; Taira, T.; Sato, J.; Nakamura, I.; Mishiara, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4543.

7) Hamze, A.; Provot, O.; Alami, M.; Brion, J. -D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 931.

8) Murata, M.; Kshikura, M.; Nagata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1843.

9) a) Nakao, Y.; Chen, J.; Imanaka, H.; Hiyama, T.; Ichikawa, Y.; Duan, W.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9137. b) Nakao, Y.; Imanaka, H.; Sahoo, A. K.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6952.

10) Canty, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 83.

実験の部

1) Mohamed, S.; Mohamed, A.; Mori, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3057.

2) Chowdhury, C.; Kundu, N. G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7011.

3) Bishop, B. B.; Brands, K. M. J.; Gibb, A. D.; Kennedy, D. J. *Synthesis* **2004**, 43.

4) Makosza, M.; Adam, W.; Zhao, C.; Surowiec, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5022.

5) Kornblum, N.; Fifolt, M. J. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1311.

6) Sharma, S. K.; Tandon, M.; Lown, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2095.

7) Soai, K.; Oyamada, H.; Takase, M.; Ookawa, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1948-53

8) Ashley, J. N.; Barber, H. J.; Ewins, A. J.; Newbery, G.; Self, A. D. H. *J. Chem. Soc.* **1942**, 103-116

9) Nutaitis, C. F.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4287-4290

10) Miyamoto, K.; Tada, N.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2772-2773

11) Ogata, Y.; Tomizawa, K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 785-788



## 謝辞

本研究に際して終始御懇篤な御指導と御鞭撻を賜りました東北大学院薬学研究科、根東義則教授に謹んで感謝いたします。また、貴重な御助言を頂きました田中好幸准教授、中寛史助手をはじめとする分子変換化学分野の諸氏に感謝します。

本論文の審査にあたり有益な御助言を賜りました東北大学大学院薬学研究科、岩渕好治教授並びに徳山英利教授に厚く御礼申し上げます。

質量分析、元素分析スペクトルの測定を行っていただきました東北大学薬学部中央機器室の諸氏に御礼申し上げます。

最後にこれまで多大なる励ましと御支援をいただきました家族に心から感謝いたします。

## 発表論文リスト

1. Remarkable ligand effect on the palladium-catalyzed double carbonylation of aryl iodides

Iizuka, M.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 1739.

2. Palladium-Catalyzed Alkynylcarbonylation of Aryl Iodides with the Use of Mo(CO)<sub>6</sub> in the Presence of *t*Bu<sub>3</sub>P Ligand

Iizuka, M.; Kondo, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5180.

3. Palladium Catalyzed Silylation of Electron Deficient Aryl Iodides Using Triorganosilane in the Presence of Pyridine and LiCl

Iizuka, M.; Kondo, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1161.